

This Page Is Inserted by IFW Operations
and is not a part of the Official Record

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

**As rescanning documents *will not* correct images,
please do not report the images to the
Image Problem Mailbox.**

THIS PAGE BLANK (USPTO)

⑫

EUROPÄISCHE PATENTANMELDUNG

⑮ Anmeldenummer: 89730076.0

⑯ Anmeldetag: 17.03.89

⑰ Int. Cl.⁴: **C 07 D 487/22**

A 61 K 31/40

/(C07D487/22,257:00,209:00,
209:00,209:00,209:00)

⑳ Priorität: 18.03.88 DE 3809671

㉑ Veröffentlichungstag der Anmeldung:
11.10.89 Patentblatt 89/41

㉒ Benannte Vertragsstaaten:
AT BE CH DE ES FR GB GR IT LI LU NL SE

㉓ Anmelder: **SCHERING AKTIENGESellschaft** Berlin
und **Bergkamen**
Müllerstrasse 170/178 Postfach 65 03 11
D-1000 Berlin 65 (DE)

㉔ Erfinder: **Niedballa, Ulrich, Dr.**
Gosslerstrasse 28a
D-1000 Berlin 33 (DE)

Weinmann, Hanns-Joachim, Dr.
Westhofener Weg 23
D-1000 Berlin 38 (DE)

Gries, Heinz, Dr.
Helmstedter Strasse 19
D-1000 Berlin 31 (DE)

Conrad, Jürgen, Dr.
Ahornstrasse 28
D-1000 Berlin 41 (DE)

Hofmann, Sabine
Fregestrasse 42
D-1000 Berlin 41 (DE)

Speck, Ulrich, Prof. Dr.
Benediktiner Strasse 50
D-1000 Berlin 28 (DE)

㉕ **Meso-tetraphenylporphyrin-komplexverbindungen, Verfahren zu ihrer Herstellung und diese enthaltende pharmazeutische Mittel.**

㉖ Porphyrin-Komplexverbindungen, bestehend aus einem meso-Tetraphenylporphyrinliganden, gegebenenfalls mindestens einem Ion eines Elements der Ordnungszahlen 13, 21, 32, 37-39, 42-44, 49, 50 oder 57-83 sowie gegebenenfalls Kationen anorganischer und/oder organischer Basen, Aminosäuren oder Aminosäureamide, sind wertvolle Diagnostika und Therapeutika.

EP 0 336 879 A1

Beschreibung

MESO-TETRAPHENYLPORPHYRIN-KOMPLEXVERBINDUNGEN, VERFAHREN ZU IHRER HERSTELLUNG UND DIESE ENTHALTENDE PHARMAZEUTISCHE MITTEL

Die Erfindung betrifft den in den Patentansprüchen gekennzeichneten Gegenstand, das heißt meso-Tetra-
 5 phenylporphyrin-Komplexverbindungen, diese Verbindungen enthaltende neue pharmazeutische Mittel, ihre Verwendung in Diagnostik und Therapie sowie Verfahren zur Herstellung dieser Verbindungen und Mittel.

Die Anwendung von Komplexbildnern oder Komplexen bzw. deren Salze in der Medizin ist seit langem bekannt. Als Beispiele seien genannt:

Komplexbildner als Stabilisatoren pharmazeutischer Präparate, Komplexe und deren Salze als Hilfsmittel
 10 zur Verabreichung schlecht löslicher Ionen (z.B. Eisen), Komplexbildner und Komplexe (bevorzugt Calcium- oder Zink-), gegebenenfalls als Salze mit anorganischen und/oder organischen Basen, als Antidots zur Entgiftung bei versehentlicher Inkorporation von Schwermetallen oder deren radioaktiven Isotopen und Komplexbildner als Hilfsmittel in der Nuklearmedizin unter Verwendung radioaktiver Isotope wie ^{99m}Tc für die Szintigraphie sind bekannt.

15 In den Patentschriften EP71564, EP 130934 und DE-OS 3401052 sind neuerdings Komplexe und Komplexsalze als Diagnostika, vorwiegend als NMR-Diagnostika, vorgestellt worden.

Diese Komplexe und Komplexsalze sind recht gut verträglich und gewährleisten eine weitestgehende vollständige Ausscheidung der Ionen. Sie erfüllen jedoch noch nicht optimal alle die relative Wirksamkeit eines NMR-Kontrastmittels bestimmenden Kriterien, von denen vor allem zu nennen sind:

20 eine starke NMR-Aktivität (Relaxivität), so daß das Kontrastmittel in möglichst geringen Konzentrationen die Relaxationszeiten der Protonen im Gewebewasser und anderer Kerne wie P, F und Na in vivo erniedrigt und damit die Lokalisation von Tumoren durch Erhöhung der Signalintensität des mit Hilfe des Kernspintomographen erhaltenen Bildes ermöglicht; eine möglichst selektive Anreicherung und/oder Retention des Kontrastmittels am Zielorgan bzw. cancerösem Gewebe; ausreichende Wasserlöslichkeit; geringe Toxizität;
 25 gute Verträglichkeit; gute chemische und biochemische Stabilität.

Für die Bildgebung relevant sind dabei vor allem die beiden erstgenannten Punkte. Da die Relaxationszeiten zwischen den Geweben sich meistens nur um den Faktor 2-3 unterscheiden (T.E. Budinger und P.C. Lauterbur, Science 226, pp 288-298, 1984; J.M.S. Hutchinson und F.W. Smith in Nuclear Magnetic Resonance Imaging Edit. C.L. Partain et al., pp 231-249, Saunders, New York 1983) und die Komplexe und Komplexsalze der genannten Patentschriften im allgemeinen mit dem Nachteil behaftet sind, daß sie sich nur relativ
 30 unspezifisch im Extrazellulärraum verteilen und daher nicht immer für eine Erkennung pathologisch veränderter Gewebe taugen, besteht ein Bedarf nach vor allem selektiv-bindenden, tumorspezifischen Verbindungen, die sich in der Diagnostik verwenden lassen.

Es ist nun seit einigen Jahren bekannt, daß sich Porphyrinderivate selektiv in menschlichen und tierischen
 35 Tumoren anreichern (D. Kessel und T.-H. Chou, Cancer Res. 43, pp 1994-1999, 1983; P. Hambright, Bioinorg. Chem. 5, pp 87-92, 1975; R. Lipson et al., Cancer 20, pp. 2250-2257, 1967; D. Sanderson et al., Cancer 30, pp. 1368-1372, 1972). Erste Ansätze, diese Verbindungsklasse auch als Diagnostika einzusetzen sind ebenfalls beschrieben worden (J. Winkelman et al., Cancer Research 27, pp. 2060-2064, 1967; Europäische Patentanmeldung Publikations Nr. 133603; N. J. Patronas et al., Cancer Treatment Reports 70, pp. 391-395, 1986). Bei diesen Verbindungen (Tetrakis(4-sulfonatophenyl)- und Tetrakis(4-carboxylatophenyl)-porphyrin)
 40 hat sich als paramagnetisches Metall nur das Mangan(III)-Ion als geeignet erwiesen.

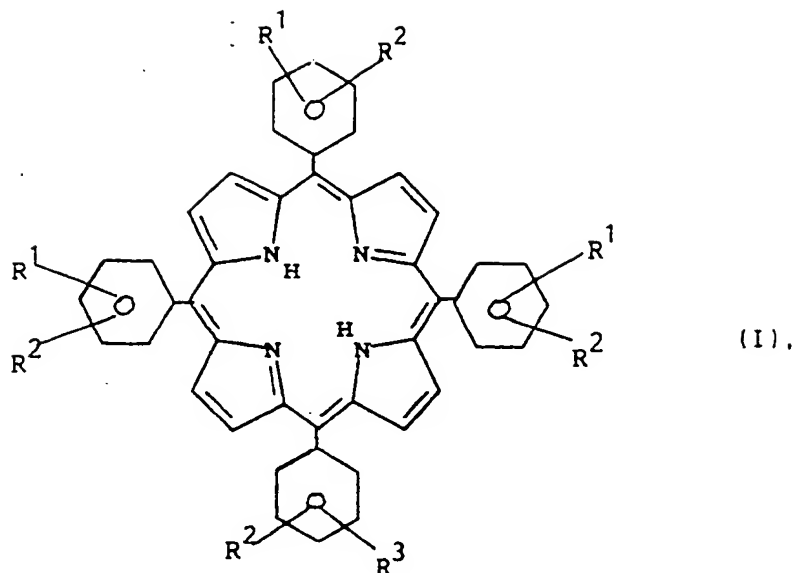
Die bisher beschriebenen Verbindungen sind jedoch weit davon entfernt die oben genannten Kriterien zufriedenstellend zu erfüllen; besondere Aufmerksamkeit verlangt immer noch ihre mangelnde Anreicherung
 45 in den Zielorganen. Eine Verbesserung dieser Eigenschaft sollte gleichzeitig die bestehenden Probleme mit der Toxizität und Verträglichkeit der vorbekannten Verbindungen reduzieren helfen.

Es besteht daher weiterhin für vielfältige Zwecke ein Bedarf an stabilen, gut löslichen, aber auch besser verträglichen, selektiver bindenden, gut zugänglichen, über eine größere chemische Variationsbreite der Substituenten (die z.B. den Einbau anderer Metalle als Mangan bzw. mehrerer, auch unterschiedlicher, Metalle
 50 ermöglicht und damit gleichzeitig auch zu einer Steuerung der Eigenschaften und Anwendungen der Verbindungen führt) verfügbenden Komplexverbindungen, die für die Diagnostik und/oder auch Therapie von Tumoren geeignet sind.

Der Erfindung liegt somit die Aufgabe zugrunde, diese Verbindungen und pharmazeutischen Mittel zur Verfügung zu stellen, sowie ein Verfahren zu ihrer Herstellung zu schaffen.
 Diese Aufgabe wird durch die Erfindung gelöst.

55 Es wurde gefunden, daß sich Komplexverbindungen, bestehend aus einem meso-Tetraphenylporphyrinliganden, gegebenenfalls mindestens einem Ion eines Elements der Ordnungszahlen 13, 21-32, 37-39, 42-44, 49, 50 oder 57-83 sowie gegebenenfalls Kationen anorganischer und/oder organischer Basen, Aminosäuren oder Aminosäureamide, überraschenderweise hervorragend zur Herstellung von NMR-, Röntgen-, Photo- und Radio-Diagnostika sowie Photo- und Radio-Therapeutika eignen.

60 Die erfindungsgemäßen pharmazeutischen Mittel weisen als Porphyrinliganden Verbindungen der allgemeinen Formel I auf



worin

R¹ für einen CO-A-, SO₂-A-, OR⁵-, R⁵-, W- oder NH-W-Rest mit A in der Bedeutung einer OH-, OR⁴-, NR⁵R⁶- oder (NH)_x-[Q-(NH)_y]_w-W-Gruppe, worin R⁴ ein C₁-C₆-Alkyl- oder Benzylrest,

R⁵ und R⁶ unabhängig voneinander Wasserstoff, ein gerad- oder verzweigt-kettiger oder cyclischer, gesättigter oder ungesättigter, gegebenenfalls durch eine oder mehrere Hydroxy- oder niedere Alkoxygruppen substituierter aliphatischer Kohlenwasserstoffrest mit bis zu 16 C-Atomen, oder R⁵, wenn R⁶ ein Wasserstoffatom ist, eine gegebenenfalls durch eine oder mehrere Di-C₁-C₆-alkylamino- oder durch eine oder mehrere C₁-C₆-Alkoxygruppen substituierte Aryl- oder Aralkylgruppe,

oder

R⁵ und R⁶ gemeinsam mit dem Stickstoffatom einen gesättigten oder ungesättigten, gegebenenfalls ein weiteres Stickstoff-, Sauerstoff-, Schwefelatom oder eine Carbonylgruppe enthaltenden 5- oder 6-Ring, der gegebenenfalls substituiert ist durch einen oder mehrere C₁-C₆-Alkyl-, C₁-C₅-Hydroxyalkyl, einen gegebenenfalls hydroxylierten oder C₁-C₆-alkoxylierten C₂-C₆-Acyl-, Hydroxy-, Carbamoyl-, Carbamoyl-substituierten C₁-C₆-Alkyl-, am Carbamoyl-Stickstoff durch einen oder zwei C₁-C₆-Alkylrest(e) - die auch einen gegebenenfalls ein Sauerstoffatom enthaltenden Ring bilden können - substituierten Carbamoyl-, oder einen C₁-C₆-Acylamino- oder C₁-C₆-Alkylaminorest(e),

x und y die Ziffern 0, 1 oder 2

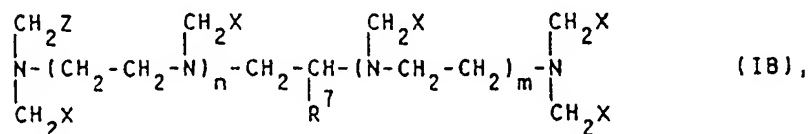
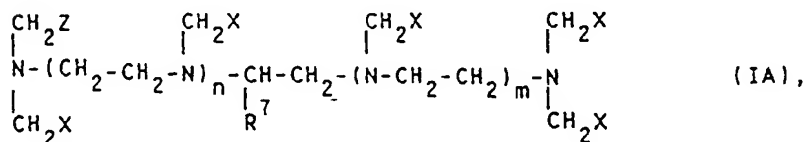
w die Ziffern 0 oder 1,

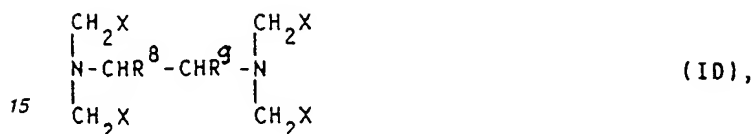
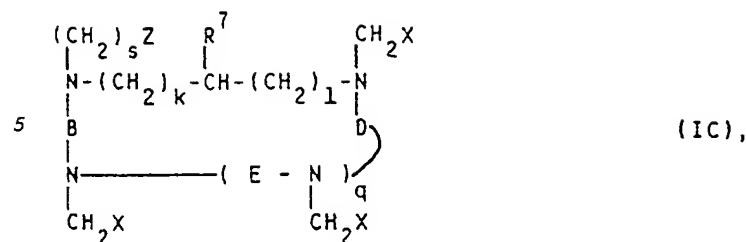
Q eine C₁-C₂₀-Alkylengruppe,

W ein Wasserstoffatom oder die Gruppierung V-K bedeuten, wobei

V eine gegebenenfalls Imino-, Polyethylenoxy-, Phenyl-, Phenylenoxy-, Phenylenimino-, Amido-, Hydrazido-, Estergruppe(n), Sauerstoff-, Schwefel- und/oder Stickstoff-Atom(e) enthaltende gegebenenfalls durch Hydroxy-, Mercapto-, Imino-, Epoxy-, Oxo-, Thio- und/oder Aminogruppe(n) substituierte geradkettige, verzweigte, gesättigte oder ungesättigte C₆-C₂₀-Alkylengruppe,

K ein Wasserstoffatom oder ein Komplexbildner der allgemeinen Formeln IA, IB, IC oder ID





bedeuten,

wobei

n und m jeweils für die Ziffern 0, 1, 2, 3 oder 4, wobei n und m zusammen nicht mehr als 4 ergeben,

k für die Ziffern 1, 2, 3, 4 oder 5,

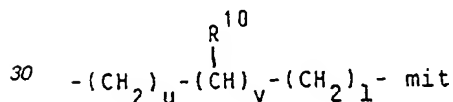
l für die Ziffern 0, 1, 2, 3, 4 oder 5,

q für die Ziffern 0, 1 oder 2,

s für die Ziffern 0 oder 1,

X für -COOH,

B, D und E, die gleich oder verschieden sind, jeweils für die Gruppe



R¹⁰ in der Bedeutung von Wasserstoff oder einer gegebenenfalls Sauerstoff-und/oder Stickstoffatom(e) enthaltenden gegebenenfalls durch Hydroxy-und/oder Aminogruppe(n) substituierten geradkettigen, verzweigten, gesättigten oder ungesättigten C₁-C₂₀-Alkylgruppe,

u in der Bedeutung der Ziffern 0, 1, 2, 3, 4 oder 5,

v in der Bedeutung der Ziffern 0 oder 1,

wobei B, D und E jeweils mindestens 2 und maximal 5 Kohlenstoffatome enthalten,

Z für die Gruppe



R⁷ für eine direkte Bindung oder ein Wasserstoffatom,

R⁸ und R⁹ gemeinsam für eine gegebenenfalls durch 1-2 Hydroxy- oder 1-3 C₁-C₄-Alkylgruppen substituierte Dimethylen- oder Trimethylen-methingruppe, stehen,

mit der Maßgabe, daß Z nur dann für die Gruppe

$\begin{array}{c} \text{O} \\ || \\ -\text{C}- \end{array}$ steht, wenn R⁷ gleichzeitig ein Wasserstoffatom bedeutet, und daß Z nur dann für den Rest X steht, wenn R⁷ gleichzeitig eine direkte Bindung und s die Ziffer 1 bedeuten,

R² für ein Wasserstoff-, Fluor-, Chlor-, Brom-, Jod-atom, R¹, R⁴, oder OR⁴

R³ für einen der für R¹ angegebenen Substituenten

stehen, mit Ausnahme der Mangan(III)-Komplexe des Tetrakis(4-sulfonatophenyl)-und Tetrakis(4-carboxylatophenyl)-porphyrins und mit der Maßgabe, daß gewünschtenfalls ein Teil der COOH- Gruppen als Ester und/oder Amid vorliegt. Unter einer C₀-Alkylengruppe ist eine direkte Bindung zu verstehen.

Die Erfindung betrifft weiterhin Komplexverbindungen der allgemeinen Formel I, worin die Substituenten die oben genannten Bedeutungen haben und gegebenenfalls mindestens einem Ion eines Elements der Ordnungszahlen 13, 21-32, 37-39, 42-44, 49, 50 oder 57-83 sowie gegebenenfalls Kationen anorganischer und/oder organischer Basen, Aminosäuren oder Aminosäureamide, mit Ausnahme der Mangan(III)-Komplexe des Tetrakis-(4-sulfonatophenyl)- und Tetrakis-(4-carboxylatophenyl)-porphyrins sowie der Tetrakis-(4-carbomethoxyphenyl)-, -(4-carboethoxyphenyl)-, (3-carboxyphenyl)-, -(4-dimethylaminophenyl)-, -(4-diethylaminophenyl)porphyrine.

Die in J. Heterocyclic Chem. 3,495 (1966) beschriebene Synthese der zuletzt genannten metallfreien Porphyrine wurde für geplante Untersuchungen in verschiedenen biochemischen und biologischen Systemen (z.B. Bindung an Proteine und Nucleinsäuren, Gewebeverteilung) durchgeführt.

Die erfindungsgemäßen Komplexverbindungen umfassen insgesamt vier Gruppen von Verbindungen: a) Verbindungen, die kein Metallion enthalten; b) Verbindungen, die ein Metallion im Porphyrin-Liganden

enthalten; c) Verbindungen, die mindestens ein Metallion im Komplexbildner-Rest K enthalten; und d) Verbindungen, die sowohl Metallionen im Porphyrinliganden als auch im Komplexbildner-Rest K gebunden enthalten, wobei die Metallionen unterschiedlich sein können.

Für die Verwendung der erfindungsgemäßen Mittel in der Photo-Diagnostik und -Therapie werden bevorzugt Komplexverbindungen, die kein Metallion enthalten, eingesetzt.

Sind die erfindungsgemäßen Mittel zur Anwendung in der NMR-Diagnostik bestimmt, so müssen paramagnetische Metallionen im Komplex vorhanden sein. Dies sind insbesondere die zwei- und dreiwertigen Ionen der Elemente der Ordnungszahlen 21-29, 42, 44 und 57-70. Geeignete Ionen sind beispielsweise das Chrom(III)-, Mangan(II)-, Mangan(III)-, Eisen(II)-, Cobalt(II)-, Nickel(II)-, Kupfer(II)-, Praseodym(III), Neodym(III)-, Samarium(III)- und Ytterbium(III)-ion. Wegen ihres hohen magnetischen Moments sind besonders bevorzugt das Gadolinium(III), Terbium(III)-, Dysprosium(III)-, Holmium(III)-, Erbium(III)- und Eisen(III)ion.

Für die Verwendung der erfindungsgemäßen Mittel in der Nuklearmedizin müssen die Metallionen radioaktiv sein. Geeignet sind zum Beispiel Radioisotope der Elemente Kupfer, Kobalt, Gallium, Germanium, Yttrium, Strontium, Technetium, Indium, Ytterbium, Gadolinium, Samarium, Thallium und Iridium.

Es ist auch möglich, daß das radioaktive Isotop vom Porphyrinliganden komplexiert wird (Fall b) siehe oben), vom Komplexbildner-Rest K (Fall c) oder daß es vom Komplexbildner-Rest K chelatisiert wird während gleichzeitig der Porphyrinligand ein anderes Metallion, zum Beispiel Mangan(III), enthält (Fall d). Sind die erfindungsgemäßen Mittel zur Anwendung in der Röntgen-Diagnostik bestimmt, so muß sich zumindest ein Metallion im Komplex von einem Element höherer Ordnungszahl ableiten, um eine ausreichende Absorption der Röntgenstrahlen zu erzielen. Es wurde gefunden, daß zu diesem Zweck diagnostische Mittel, die ein physiologisch verträgliches Komplexsalz mit Zentralionen von Elementen der Ordnungszahlen zwischen 21-29, 42, 44, 57-83 enthalten, geeignet sind; dies sind beispielsweise das Lanthan(III)-ion und die oben genannten Ionen der Lanthanidenreihe.

Ein wesentlicher Vorteil der erfindungsgemäßen, den Komplexbildner-Rest K enthaltenden Metallkomplexe ist, daß bei diesen der vom Metallion bewirkte diagnostische bzw. therapeutische Effekt durch den Einbau eines weiteren Metallions verstärkt werden kann, bzw. durch den Einbau eines anderen, vom ersten unterschiedlichen Metallions, insbesondere die physikalischen Eigenschaften durch eine Verstärkung der magnetischen Effekte und/oder der Röntgenstrahl-Absorption der Komplexverbindungen verbessert werden können.

Überraschend ist hierbei, daß die wesentlichen, die Wirksamkeit dieser pharmazeutischen Mittel bestimmenden Eigenschaften, wie zum Beispiel vor allem die hohe Selektivität und Anreicherung der Komplexe, erhalten bleiben oder verbessert werden.

Mit Hilfe der erfindungsgemäßen Komplexverbindungen können überraschenderweise nicht nur Tumorgewebe und einzelne Organe, wie zum Beispiel Leber und Nieren, sondern auch Blutgefäße ohne Anwendung spezieller Puls-Sequenzen in-vivo dargestellt werden, womit sie unter anderem als Perfusionsagentien Verwendung finden können.

Als Beispiel für die im Porphyringerüst gebundenen Ionen seien die Metalle Aluminium, Mangan, Eisen, Cobalt, Nickel, Kupfer, Zink, Gallium, Technetium, Indium, Zinn, Samarium, Europium, Gadolinium und Thallium genannt. Bevorzugt sind die Metalle Aluminium, Eisen, Cobalt, Nickel, Kupfer, Zink, Gallium, Technetium, Indium, Zinn und insbesondere Mangan.

Als Alkylsubstituent R^4 kommen Kohlenwasserstoffe mit 1-6, vorzugsweise 1-4 C-Atomen, wie zum Beispiel Methyl-, Ethyl-, Propyl-, Isopropyl-, n-, sek.- oder tert.-Butyl-, Isobutyl-, Pentyl- und Hexylreste in Betracht.

Als Alkylsubstituenten R^5 und R^6 kommen gesättigte, ungesättigte, gerad- oder verzweigte Ketten oder cyclische Kohlenwasserstoffe mit bis zu 16 C-Atomen, vorzugsweise gesättigte Kohlenwasserstoffe mit 1 bis 10 C-Atomen, insbesondere gesättigte Kohlenwasserstoffatome mit 1 bis 7 C-Atomen in Betracht, die gegebenenfalls durch 1 bis 5 Hydroxy- oder niedere Alkoxy-Gruppen substituiert sind.

Niedere Alkoxygruppen sollen jeweils 1 bis 4 Kohlenstoffatome enthalten und insbesondere Methoxy- und Ethoxy-Gruppen umfassen.

Als gegebenenfalls substituierte Alkylgruppen seien beispielsweise die Methyl-, Ethyl-, 2-Hydroxyethyl-, 2-Hydroxy-1-(hydroxymethyl)-ethyl-, 1-(Hydroxymethyl)-ethyl-, Propyl-, Isopropyl-, 2-Hydroxypropyl-, 3-Hydroxypropyl-, 2,3-Dihydroxypropyl-, Butyl-, Isobutyl-, Isobutenyl-, 2-Hydroxybutyl-, 3-Hydroxybutyl-, 4-Hydroxybutyl-, 2-, 3- und 4-Hydroxy-2-methylbutyl-, 2- und 3-Hydroxyisobutyl-, 2,3,4-Trihydroxybutyl-, 1,2,4-Trihydroxybutyl-, Pentyl-, Cyclopentyl-, Cyclohexyl-, 2,3,4,5,6-Pentahydroxyhexyl- und 2-Methoxyethyl-gruppe genannt.

Falls R^6 für ein Wasserstoffatom steht, kann R^5 auch eine gegebenenfalls durch eine oder mehrere (bis zu drei) Di-C₁-bis C₆-alkylamino- oder durch eine oder mehrere (bis zu drei) C₁- bis C₆-Alkoxygruppen substituierte C₆-C₁₀-Aryl- oder C₆-C₁₀-Ar-C₁-C₆-alkylgruppe, beispielsweise Phenyl- oder Benzylgruppe bedeuten.

Der durch R^5 und R^6 unter Einschluß des Amid-Stickstoffs gebildete heterocyclische 5- oder 6-Ring kann gesättigt, ungesättigt und/oder substituiert sein und gegebenenfalls ein Stickstoff-, Sauerstoff-, Schwefelatom oder eine Carbonylgruppe enthalten.

Der Heterocyclus kann substituiert sein durch eine Hydroxy-, eine C₁-C₆-Alkylgruppe, beispielsweise Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, eine C₁-C₅-Hydroxyalkylgruppe, beispielsweise Hydroxymethyl, Hydroxyethyl, oder durch eine C₂-C₆-Acylgruppe, zum Beispiel Acetyl, Propionyl, die gegebenenfalls durch eine Hydroxy- oder C₁-C₆-Alkoxygruppe, beispielsweise Methoxy, Ethoxy, substituiert sein kann.

Als weiterer Substituent sei die Carbamoylgruppe genannt, die direkt oder durch eine C₁-C₆-Alkylengruppe, beispielsweise Methylen, Ethylen, Propylen getrennt am Heterocyclus gebunden ist und gegebenenfalls durch einen oder zwei C₁-C₆-Alkylrest(e), beispielsweise Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, die gegebenenfalls einen Ring wie zum Beispiel einen Pyrrolidin- oder Piperidin-Ring bilden, am Stickstoff substituiert ist. Der

5 Carbamoyl-Stickstoff kann auch Bestandteil eines Morpholin-Ringes sein.

Als weiterer möglicher Substituent am Heterocyclus sei eine gegebenenfalls C₁-C₆-alkylierte oder eine C₁-C₆-acylierte primäre oder sekundäre Aminogruppe, wie beispielsweise die Methyl-, Ethyl-, Acetyl-, Propionyl-Aminogruppe, genannt.

Wenn der Heterocyclus substituiert ist, beträgt die Gesamtzahl der Substituenten 1 bis 3.

10 Als geeignete Heterocyclusen seien beispielhaft genannt: der Pyrrolidinyl-, Piperidyl-, Pyrazolidinyl-, Pyrrolinyl-, Pyrazolinyl-, Piperazinyl-, Morpholinyl-, Imidazolidinyl-, Oxazolidinyl-, Thiazolidinyl-Ring.

Die für V stehende Alkylengruppe bzw. die für R¹⁰ stehende Alkylgruppe kann geradkettig, verzweigt, cyclisch, aliphatisch, aromatisch oder arylaliphatisch sein, bis zu 20 Kohlenstoffatome aufweisen und gegebenenfalls -NH-, -O-, -S-, -N-, -CO-O-, -O-CO-, (O-CH₂CH₂)-poly, -NH-CO-, -CO-NH-, -NH-NH-,

15 -C₆H₄-NH-, -C₆H₄-O-, -C₆H₄- enthalten. Bevorzugt sind die geradkettigen Mono- bis Decamethylengruppen sowie C₁-C₄-Alkylphenylgruppen.

Zur Verdeutlichung seien folgende Alkylengruppen beispielhaft genannt:

20 -(CH₂)₂NH-; -CH₂-O-C₆H₄-CH₂-; -CH₂-CH(OH)-CH₂-O-C₆H₄-CH₂-; -C(=NH)-O-C₆H₄-CH₂-; (CH₂)₄-NH-CO-CH₂-O-C₆H₄-CH₂-; -(CH₂)₄-NH-CH₂-CH(OH)-CH₂-O-C₆H₄-CH₂-; -(CH₂)₃-O-C₆H₄-CH₂-; -CH₂-CO-NH-(CH₂)₃-O-CH₂-; -CH₂-CO-NH-NH-; -CH₂-CO-NH-(CH₂)₂-; CH₂-CO-NH(CH₂)₁₀-; -CH₂-CO-NH-(CH₂)₂-S-; -(CH₂)₄-NH-CO-(CH₂)₈-; -CH₂-CO-NH-(CH₂)₃-NH-; -(CH₂)₃-NH-; -(CH₂)₂-NH-C(=S)-NH-C₆H₄-CH₂-; -(CH₂)₂-NH-CO-CH₂-(OCH₂CH₂)₄₃-OCH₂-.

Als Beispiele für die Komplexbildner-Reste K seien diejenigen der Ethylendiamintetraessigsäure, Diethylentriaminpentaessigsäure, trans-1,2-Cyclohexandiamintetraessigsäure, 1,4,7,10-Tetraazacyclododecantetraessigsäure, 1,4,7-Triazacyclononan-triessigsäure, 1,4,8,11-Tetraazatetradecantetraessigsäure und 1,5,9-Triazacyclododecantriessigsäure genannt, die über (jeweils in K enthaltend) ein Kohlenstoffatom oder eine Carbonylgruppe an die jeweiligen Porphyrinderivate gebunden sind. Gewünschtenfalls kann ein Teil der Carbonsäuren als Ester und/oder Amid vorliegen.

Die restlichen aciden Wasserstoffatome, das heißt diejenigen, die nicht durch das Zentralion substituiert worden sind, können gegebenenfalls ganz oder teilweise durch Kationen anorganischer und/oder organischer Basen oder Aminosäuren ersetzt sein. Die entsprechenden Säuregruppen können auch ganz oder teilweise in Ester oder Amide überführt sein.

Geeignete anorganische Kationen sind beispielsweise das Lithiumion, das Kaliumion, das Calciumion und insbesondere das Natriumion. Geeignete Kationen organischer Basen sind unter anderem solche von primären, sekundären oder tertiären Aminen, wie zum Beispiel Ethanolamin, Diethanolamin, Morpholin, Glucamin, N,N-Dimethylglucamin und insbesondere N-Methylglucamin. Geeignete Kationen von Aminosäuren sind beispielsweise die des Lysins, des Arginins und des Ornithins sowie die Amide ansonsten saurer oder neutraler Aminosäuren.

Geeignete Ester sind vorzugsweise diejenigen mit einem der für R⁴ genannten Reste; aufgeführt seien beispielsweise der Methyl-, Ethyl- und tertiär-Butylrest.

40 Sollen die Carbonsäuregruppen zumindest teilweise als Amide vorliegen, so sind diejenigen mit den für R⁵ und R⁶ genannten Resten geeignet. Bevorzugt sind tertiäre Amide mit gesättigten, ungesättigten, gerad- oder verzweigt-kettigen oder cyclischen Kohlenwasserstoffresten mit bis zu 5 C-Atomen, die gegebenenfalls durch 1 bis 3 Hydroxy- oder C₁-C₄-Alkoxy-Gruppen substituiert sind. Beispielsweise genannt seien die Methyl-, Ethyl-, 2-Hydroxyethyl-, 2-Hydroxy-1-(hydroxymethyl)-ethyl-, 1-(Hydroxymethyl)-ethyl-, Propyl-, Isopropenyl-, 2-Hydroxypropyl-, 3-Hydroxypropyl-, 2,3-Dihydroxypropyl-, Butyl-, Isobutyl-, Isobutenyl-, 2-Hydroxybutyl-, 3-Hydroxybutyl-, 4-Hydroxybutyl-, 2-, 3- und 4-Hydroxy-2-methylbutyl-, 2- und 3-Hydroxyisobutyl-, 2,3,4-Trihydroxybutyl-, 1,2,4-Trihydroxybutyl-, Pentyl-, Cyclopentyl- und 2-Methoxyethyl-gruppe.

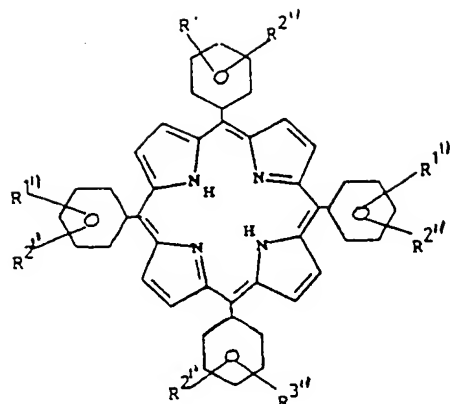
Als bevorzugte heterocyclische Amidreste seien der Pyrrolidinyl-, Piperidyl-, Pyrazolidinyl-, Pyrrolinyl-, Pyrazolinyl-, Piperazinyl-, Morpholinyl-, Imidazolidinyl-, Oxazolidinyl-, Thiazolidinyl-Ring genannt.

50 Die Herstellung der erfindungsgemäßen meso-Tetraphenylporphyrin-Komplexverbindungen erfolgt dadurch, daß man in Porphyrinen der allgemeinen Formel II

55

60

65



(II).

worin

$R^{1''}$ für R^1 oder einen Substituenten, der in R^1 umgewandelt werden kann,

$R^{2''}$ für ein Wasserstoff-, Fluor-, Chlor-, Brom-, Jod-atom, $R^{1''}$, R^4 oder OR^4

$R^{3''}$ für einen der für $R^{1''}$ angegebenen Substituenten stehen,

wobei

$R^{1''}$, $R^{2''}$ und $R^{3''}$ die für R^1 , R^2 und R^3 angegebene Bedeutung haben, der Substituent W jedoch für ein Wasserstoffatom steht,

gegebenenfalls in an sich bekannter Weise in Porphyrine der allgemeinen Formel II' überführt, worin $R^{1''}$ für R^1 , $R^{2''}$ für R^2 und $R^{3''}$ für R^3 stehen und anschließend gewünschtenfalls

a) die pyrrolischen NH's durch das gewünschte Metallatom substituiert, gegebenenfalls vorhandene Schutzgruppen entfernt und anschließend gewünschtenfalls den Rest V-K einführt und danach mit mindestens einem Metalloxid oder Metallsalz eines Elements der Ordnungszahlen 21-32, 37-39, 42-44, 49, 50 oder 57-83 umsetzt oder

b) den Substituenten V-K einführt, mit mindestens einem Metalloxid oder Metallsalz eines Elements der Ordnungszahlen 21-32, 37-39, 42-44, 49, 50 oder 57-83 umsetzt und anschließend gewünschtenfalls die pyrrolischen NH's durch ein Metallatom substituiert oder

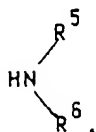
c) den Substituenten V-K einführt, die pyrrolischen NH's durch ein Metallatom substituiert und anschließend mit mindestens einem Metalloxid oder Metallsalz eines Elements der Ordnungszahlen 21-32, 37-39, 42-44, 49, 50 oder 57-83 umsetzt und gegebenenfalls anschließend in den nach a), b) oder c)

erhaltenen Komplexverbindungen noch vorhandene acide Wasserstoffatome durch Kationen anorganischer und/oder organischer Basen, Aminosäuren oder Aminosäureamide substituiert bzw. die entsprechenden Säuregruppen ganz oder teilweise in Ester und/oder Amide überführt.

Man geht dabei aus von käuflich zu erwerbenden [z.B. meso-Tetra-(4-methoxyphenyl)-porphyrin bei Aldrich Chemie GmbH, Steinheim; siehe Beispiel 17] oder von literaturbekannten bzw. analog literaturbekannten Methoden herstellbaren Porphyrin-Edukten [z.B. meso-Tetra-(4-sulfonatophenyl)porphyrin; J. Winkelmann et al., Cancer Res. 27, 2060, 1967; meso-Tetra-(4-aminophenyl)-porphyrin: A.S. Semeikin et al., C.A. 105, 1986, 133611h; meso-Tetra-(4-carboxyphenyl)-porphyrin: J. Lindsey et al., J. Org. Chem. 52, 827, 1987; meso-Tetra-(3-trifluormethyl phenyl)-porphyrin: ringsynthetisch analog Y. San et al., J. Heterocyclic Chem. 23, 561, 1986, Falk, Porphyrins and Metalloporphyrins, Elsevier 1975, D. Dolphin, The Porphyrins, Academic Press, 1978; K.M. Smith, Porphyrins and Metalloporphyrins, Elsevier, Amsterdam, 1975).

Sie werden in an sich bekannter Weise in die Porphyrinderivate der allgemeinen Formel II' umgewandelt, z.B. durch Sulfonierung (R.D. Macfarlane et al., J. Heterocyclic Chem. 23, 1565, 1986; Houben-Weyl, Methoden der Organischen Chemie, Band IX, 1955, S. 450, Georg Thieme Verlag Stuttgart), Hydrolyse von CF_3 -Substituenten zu Carboxylgruppen (Houben-Weyl, Methoden der Organischen Chemie, Band V/3, 1962, S. 473, Georg Thieme Verlag, Stuttgart), Nitrierung und anschließende Reduktion zur Aminogruppe (Y. Sun et al., J. Heterocyclic Chem., 23, 561, 1986, Houben-Weyl, Methoden der Organischen Chemie, Band X/1, 1971, S. 478, Georg Thieme Verlag, Stuttgart), Veresterung (L.R. Milgram, J. Chem. Soc. Perkin Trans I 1984, 1483) usw.

Die Herstellung von Amid, d.h. von Verbindungen der allgemeinen Formel I, worin R^1 für $CONR^5R^6$ steht, erfolgt durch Umsetzung von aktivierten Porphyrin-Säurederivaten (z.B. gemischtes Anhydrid, Säurechlorid) mit primären oder sekundären Aminen der allgemeinen Formel



worin R^5 und R^6 die oben genannte Bedeutung haben.

Als geeignete Amine seien beispielsweise genannt:

Dimethylamin, Diethylamin, Di-n-propylamin, Diisopropylamin, Di-n-butylamin, Diisobutylamin, Di-sek.butylamin, N-Methylen-propylamin, Dioctylamin, Dicyclohexylamin, N-Ethylcyclohexylamin, Diisopropenylamin, Benzylamin, Anilin, 4-Methoxyanilin, 4-Dimethylaminoanilin, 3,5-Dimethoxyanilin, Morpholin, Pyrrolidin, Piperidin, N-Methylpiperazin, N-Ethylpiperazin, N-(2-Hydroxyethyl)-piperazin, N-(Hydroxymethyl)piperazin, 5 Piperazinoessigsäureisopropylamid, N-Piperazinomethylcarbonyl-morpholin, N-(Piperazinomethylcarbonyl)-pyrrolidin, 2-(2-Hydroxymethyl)-piperidin, 4-(2-Hydroxyethyl)-piperidin, 2-Hydroxymethylpiperidin, 4-Hydroxymethylpiperidin, 2-Hydroxymethyl-pyrrolidin, 3-Hydroxy-piperidin, 4-Hydroxypiperidin, 3-Hydroxy-pyrrolidin, 4-Piperidon, 3-Pyrrolin, Piperidin-3-carbonsäureamid, Piperidin-4-carbonsäureamid, Piperidin-3-carbonsäurediethylamid, Piperidin-4-carbonsäuredimethylamid, 2,6-Dimethylpiperidin, 2,6-Dimethylmorpholin, N-Acetyl-piperazin, N-(2-Hydroxy-propionyl)-piperazin, N-(3-Hydroxy-propionyl)-piperazin, N-(Methoxyacetyl)-piperazin, 4-(N-Acetyl-N-methylamino)-piperidin, Piperidin-4-carbonsäure-(3-oxapentamethylen)-amid, Piperidin-3-carbonsäure-(3-oxapentamethylen)-amid, N-(N',N'-Dimethylcarbamoyl)-piperazin, Pyrazolin, Imidazolin, Oxazolidin, Thiazolidin, 2,3-Dihydroxypropylamin, N-Methyl-2,3-dihydroxypropylamin, 2-Hydroxy-1-(hydroxymethyl)-ethylamin, N,N-Bis-(2-hydroxyethyl)-amin, N-Methyl-2,3,4,5,6-pentahydroxyhexylamin, 6-Amino-2,2-dimethyl-1,3-dioxepin-5-ol, 2-Hydroxyethylamin, 2-Amino-1,3-propandiol, Diethanolamin, Ethanolamin. 15 Die Polyhydroxyalkylamine können vorteilhafterweise auch in geschützter Form zur Reaktion eingesetzt werden, zum Beispiel als O-Acylderivate oder als Ketale. Dies gilt besonders dann, wenn diese Derivate bequemer und billiger herstellbar sind als die Polyhydroxyalkylamine selbst. Ein typisches Beispiel ist das 2-Amino-1-(2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl)-ethanol, das Acetonid des 1-Amino-2,3,4-trihydroxybutans, hergestellt nach DE-OS 31 50 917. 20

Die nachträgliche Entfernung der Schutzgruppen ist problemlos und kann zum Beispiel durch Behandlung mit einem sauren Ionenaustauscher in wäßrig-ethanolischer Lösung erfolgen.

Zur Herstellung von aminoalkylensubstituierten Porphyrin-Amidderivaten (die als Edukte für den Substituenten K enthaltende Porphyrinkomplexe dienen können) werden die o.g. aktivierten Porphyrin-Säurederivate mit endständigen Alkylendiaminen umgesetzt, von denen eine Aminogruppe zum Beispiel in Form des Carbobenzoxysteres geschützt ist. Die Entfernung der Schutzgruppe erfolgt anschließend nach literaturbekannten Methoden, zum Beispiel durch Behandlung mit Trifluoressigsäure. 25

Zur Einführung des Komplexbildner-Restes K werden die so erhaltenen Verbindungen in an sich bekannter Weise mit isothiocyanatobenzyl-substituierten Komplexbildnern umgesetzt (O. Gansow et al., Inorg. Chem. 25, 2772, (1986), amidiert, hydraziniert (Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie, Band VIII/3 Georg Thieme Verlag, Stuttgart (1952), 654 und 676), acyliert (J. March, Advanced Organic Chemistry, McGraw-Hill, 2nd ed., (1977) 377-382) und/oder alkylert (Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie, Band VI/3 Georg Thieme Verlag, Stuttgart (1965), 187). 30

Als Substrat zur Einführung der Einheiten V-K dienen Verbindungen der allgemeinen Formeln I'A, I'B, I'C, I'D, I''AB, I''C und I''D 35

40

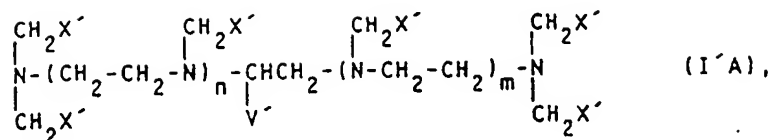
45

50

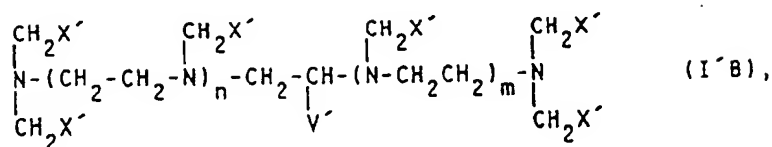
55

60

65

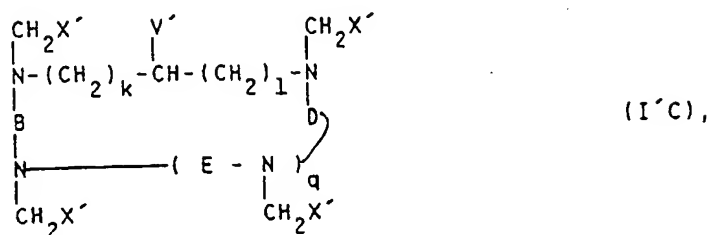


5



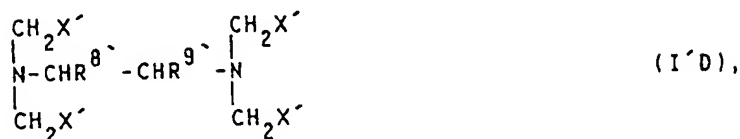
10

15



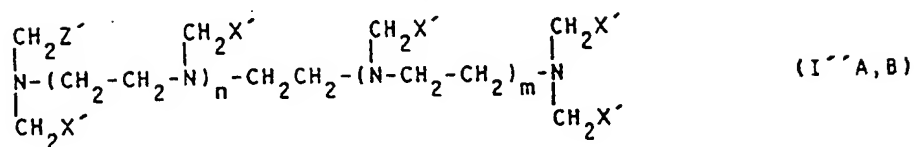
20

25



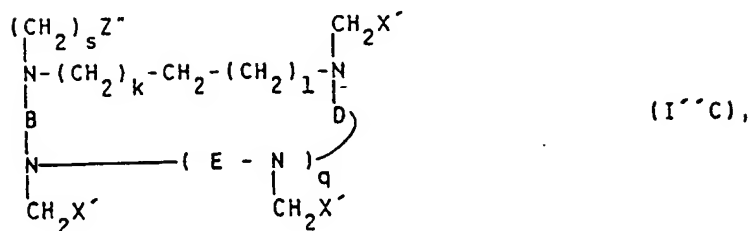
30

35



40

45



50

55



60

worin V' für einen in V umzuwandelnden Substituenten, R^{8'} und R^{9'} für R⁸ und R⁹, die den Substituenten

65

V' enthalten, X' für COOY mit Y in der Bedeutung von Wasserstoff oder einer Säureschutzgruppe. Z' für eine aktivierte Carbonylgruppe und Z'' für Z' oder im Falle von s = 0 für Wasserstoff stehen.

Im letztgenannten Fall (I''C mit s=0 und Z''=H) werden die Verbindungen der allgemeinen Formel I''C mit aktivierten Porphyrinsäurederivaten umgesetzt.

5 Als Beispiel für eine aktivierte Carbonylgruppe seien Anhydrid (dieses kann auch mit der benachbarten Säuregruppe des gleichen Moleküls gebildet sein), p-Nitrophenylsäureester und Säurechlorid genannt.

Als Säureschutzgruppen Y kommen niedere Alkyl-, Aryl- und Aalkylgruppen, beispielsweise die Methyl-, Ethyl-, Propyl-, Butyl-, Phenyl-, Benzyl-, Diphenylmethyl, Triphenylmethyl-, bis-(p-Nitrophenyl)-methylgruppe, sowie Trialkylsilylgruppen in Frage.

10 Die Abspaltung der Schutzgruppen Y erfolgt nach den dem Fachmann bekannten Verfahren, beispielsweise durch Hydrolyse, alkalische Verseifung der Ester mit Alkali in wäßrig-alkoholischer Lösung bei Temperaturen von 0°C bis 50°C oder im Fall von tert.-Butylestern mit Hilfe von Trifluoressigsäure.

Die zur Einführung der Komplexbildner-Einheiten vorgenommene Alkylierung bzw. Acylierung wird mit Reagenzien durchgeführt, die den gewünschten K-V- Substituenten (gebunden an eine Fluchtgruppe) 15 enthalten oder aus denen der gewünschte Substituent, gegebenenfalls nach Modifikation durch Folgereaktion(en), durch die Reaktion generiert wird. Als Beispiele für die erstgenannten seien Halogenide, Mesylate, Tosylate und Anhydride genannt. Zur zweiten Gruppe gehören zum Beispiel Oxirane, Thiirane, Azirane, α,β -ungesättigte Carbonylverbindungen oder deren Vinyloge, Aldehyde, Ketone, Isothiocyanate und Isocyanate.

20 Als Beispiele für Folgereaktionen seien Hydrierungen, Veresterungen, Oxidationen, Veretherungen und Alkylierungen genannt, die nach dem Fachmann bekannten Literaturverfahren durchgeführt werden.

Die als Edukte benötigten Verbindungen I' sind bekannt (Z.B. Europäische Patentanmeldung durch Publikation Nr. 0154788) oder können aus den entsprechenden Polyaminen (wobei vorhandene funktionelle Gruppen gegebenenfalls geschützt sind) durch Alkylierung mit einem Ester der allgemeinen Formel III

25 $\text{HalCH}_2\text{COOY}$ (III),

worin Hal für Chlor, Brom oder Jod steht, hergestellt werden.

Die Umsetzung erfolgt in polaren aprotischen Lösungsmitteln wie zum Beispiel Dimethylformamid, Dimethylsulfoxid oder Hexamethylphosphorsäuretriamid in Gegenwart eines Säurefängers, wie zum Beispiel 30 tertiäres Amin (zum Beispiel Triäthylamin, Trimethylamin, N,N-Dimethylaminopyridin, 1,5-Diazabicyclo[4.3.0], nonen-5(DBN), 1,5-Diazabicyclo[5.4.0]-undecen-5-(DBU), Alkali-, Erdalkalicarbonat oder -hydrogencarbonat (zum Beispiel Natrium-, Magnesium-, Calcium-, Barium-, Kalium- carbonat und -hydrogen-carbonat) bei Temperaturen zwischen -10°C und 120°C, vorzugsweise zwischen 0°C und 50°C.

Die Herstellung der aktivierten Carbonylderivate I'' (z.B. gemischtes Anhydrid, N-Hydroxysuccinimidester, Acylimidazole, Trimethylsilylester) erfolgt nach literaturbekannten Methoden [Houben-Weyl, Methoden der 35 organischen Chemie, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, Band E 5(1985), 633; Org. React. 12,157 (1962)] oder wird im experimentellen Teil beschrieben.

Die für die Herstellung der Polyamin-polysäuren der allgemeinen Formel I'A als Edukte benötigten entsprechenden Polyamine werden analog literaturbekannten Methoden (zum Beispiel Canad. Patent No. 1 178 951, Eur. I. Med. Chem.-Chim.Ther. 1985,20,509 und 1986, 21,333) hergestellt, indem man von 40 Aminosäuren ausgeht, die in gegebenenfalls ethylenaminsubstituierte Amide (zum Beispiel mit N-(2-Aminoethyl)-carbaminsäurebenzylester) überführt und anschließend (gegebenenfalls nach Abspalten der Schutzgruppen) zu den gewünschten Aminen (vorzugsweise mit Diboran oder Lithiumaluminiumhydrid) reduziert werden.

Will man die Polyamin-Edukte für die Verbindungen der allgemeinen Formel I'B synthetisieren, so ist es notwendig, vor der Reduktion ein derartiges Amid durch Umsetzung mit zum Beispiel Ethyloxamat in einem 45 polaren Lösungsmittel wie zum Beispiel Tetrahydrofuran, Dimethylsulfoxid oder Dimethoxyethan bei einer Temperatur zwischen 50°C und 250°C, vorzugsweise 70°C bis 150°C (gegebenenfalls in einem Druckbehälter) an der α -Aminogruppe zu substituieren, so daß man ein 3-Aza-2-oxo-glutarsäurediamid-Derivat als Zwischenprodukt erhält.

Die Herstellung der als Edukte für I'C bzw. I''C benötigten cyclischen Polyamine erfolgt durch Cyclisierung 50 zweier Reaktanten, von denen (im Falle der Synthese von I'C) der eine V'-substituiert ist.

Die Cyclisierung wird nach literaturbekannten Methoden, zum Beispiel Org. Synth. 58, 86 (1978), Macrocyclic Polyether Syntheses, Springer Verlag, Berlin, Heidelberg, New York 1982, Coord. Chem. Rev. 3,3 (1968), Ann. Chem. 1976, 916, durchgeführt: einer der beiden Reaktanten trägt am Kettenende zwei 55 Fluchtgruppen, der andere zwei Stickstoffatome, die nukleophil diese Fluchtgruppen verdrängen. Als Beispiel seien genannt die Umsetzung von endständigen, gegebenenfalls ein oder zwei Stickstoffatom(e) enthaltenden. Dibrom-, Dimesyloxy-, Ditosyloxy- oder Dialkoxycarbonylalkylenverbindungen mit endständigen, gegebenenfalls ein oder zwei zusätzliche Stickstoffatom(e) in der Alkylenkette enthaltenden Diazaalkylenverbindungen, von denen (im Falle der Synthese von I'C) einer der beiden Reaktanten V'-substituiert ist.

60 Die Stickstoffatome sind gegebenenfalls geschützt, zum Beispiel als Tosylate, und werden vor der nachfolgenden Alkylierungsreaktion nach literaturbekannten Verfahren freigesetzt.

Werden Diester in die Cyclisierungsreaktion eingesetzt, so müssen die so erhaltenen Diketoverbindungen nach dem Fachmann bekannten Verfahren, zum Beispiel mit Diboran, reduziert werden.

Als Substituenten V', der in V überführt werden kann, sind unter anderem Hydroxy- und Nitrobenzyl-, 65 Hydroxy- und Carboxyalkyl- sowie Thioalkylreste mit bis zu 20 Kohlenstoffatomen geeignet. Sie werden nach

dem Fachmann bekannten Literaturverfahren (Chem. Pharm. Bull. 33,674 (1985), Compendium of Org. Synthesis Vol. 1-5, Wiley and Sons, Inc., Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie, Band VIII, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, J. Biochem. 92, 1413, 1982) in die gewünschten Substituenten (zum Beispiel mit der Amino-, Hydrazino-, Hydrazinocarbonyl-, Epoxid-, Anhydrid-, Halogeno-, Halogenocarbonyl-, Mercapto-, Isothiocyanatgruppe als funktioneller Gruppe) umgewandelt, wobei im Falle des Nitrobenzylrestes zunächst eine katalytische Hydrierung (zum Beispiel nach P.N. Rylander, Catalytic Hydrogenation over Platinum Metals, Academic Press 1967) zum Aminobenzylderivat vorgenommen werden muß.

Beispiele für die Umwandlung von an aromatische oder aliphatische Reste gebundenen Hydroxy- oder Aminogruppen sind die in wasserfreien, aprotischen Lösungsmitteln wie Tetrahydrofuran, Dimethoxyethan oder Dimethylsulfoxid in Gegenwart eines Säurefängers wie zum Beispiel Natriumhydroxid, Natriumhydrid oder Alkali- oder Erdalkalicarbonaten wie zum Beispiel Natrium-, Magnesium-, Kalium-, Calciumcarbonat bei Temperaturen zwischen 0 °C und dem Siedepunkt des jeweiligen Lösungsmittels, vorzugsweise jedoch zwischen 20 °C und 60 °C, durchgeführten Umsetzungen mit einem Substrat der allgemeinen Formel IV

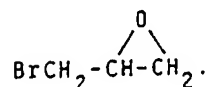
Nf-L-Fu (IV),

worin Nf für ein Nucleofug wie z.B. Cl, Br, J, CH₃C₆H₄SO₃, oder CF₃SO₃,

L für einen aliphatischen, aromatischen, arylaliphatischen, verzweigten, geradkettigen oder cyclischen Kohlenwasserstoffrest mit bis zu 20 Kohlenstoffatomen und Fu für die gewünschte endständige funktionelle Gruppe, gegebenenfalls in geschützter Form, stehen (DE-OS 34 17 413).

Als Beispiele für Verbindungen der allgemeinen Formel IV seien genannt

Br(CH₂)₂NH₂, Br(CH₂)₃OH, BrCH₂COOCH₃, BrCH₂CO₂^tBu, ClCH₂CONHNH₂, Br(CH₂)₄CO₂C₂H₅, BrCH₂COBr, ClCH₂COOC₂H₅, BrCH₂CONHNH₂,



Umwandlungen von Carboxy-Gruppen können zum Beispiel nach der Carbodiimid-Methode (Fieser, Reagents for Organic Syntheses 10,142), über ein gemischtes Anhydrid [Org. Prep. Proc. Int. 7,215(1975)] oder über einen aktivierten Ester (Adv. Org. Chem. Part B, 472) durchgeführt werden.

Die Herstellung der als Ausgangssubstanzen für die Cyclisierung benötigten Amine erfolgt analog literaturbekannten Methoden.

Ausgehend von einer N-geschützten Aminosäure erhält man durch Umsetzung mit einem partiell geschützten Diamin (zum Beispiel nach der Carbodiimidmethode), Abspaltung der Schutzgruppen und Diboranreduktion ein Triamin.

Die Umsetzung eines aus Aminosäuren erhältlichen Diamins (Eur. J. Med. Chem.-Chim. Ther. 21,333 (1986)) mit der doppelten molaren Menge einer N-geschützten ω-Aminosäure liefert ein Tetramin nach geeigneter Aufarbeitung.

In beiden Fällen ist die Anzahl der Kohlenstoffatome zwischen den N-Atomen durch die Art der als Kopplungspartner eingesetzten Diamine bzw. Aminosäuren bestimmbar.

Die Einführung der gewünschten Metalle (z.B. Mn, Fe, Co, Ni, Cu, Zn, Ga, In, Tc, Sn, Sm, Eu, Gd, Tl) in die Porphyrinliganden erfolgt nach literaturbekannten Methoden (The Porphyrins, ed. D. Dolphin, Academic Press, New York 1980, Vol. V, p. 459) durch Erwärmen mit den entsprechenden Metallsalzen, vorzugsweise den Acetaten, gegebenenfalls unter Zusatz von säurepuffernden Mitteln wie Natriumacetat. Als Lösungsmittel sind vor allem polare Solventien, wie zum Beispiel Chloroform, Essigsäure, Methanol, Ethanol, Dimethylformamid, Wasser geeignet.

Die Komplexbildung sollte möglichst unter Lichtausschluß vorgenommen werden, da ein photochemischer Abbau der Porphyrine erfolgen kann.

Bevorzugte Metalle sind Mangan, Eisen, Technetium, Gallium und Indium. Enthält die erfindungsgemäße Komplexverbindung den Rest K, so kann die Einführung des Porphyrin-Metalls vor oder nach Anknüpfung des Komplexbildner-Restes K sowie auch vor oder nach Chelatisierung dieses Komplexbildners mit einem Metall erfolgen. Dadurch wird eine besonders flexible Vorgehensweise für die Synthese der erfindungsgemäßen Verbindungen ermöglicht, so daß zum Beispiel Metalle mit geringer Halbwertszeit, zum Beispiel ¹¹¹In, sei es in den Porphyrinliganden oder in den Komplexbildner, erst im letzten Syntheseschritt eingeführt werden können. Die Chelatisierung des Restes K erfolgt in der Weise, wie sie in der Patentschrift DE-OS 34 01 052 offenbart worden ist, indem man das Metalloxid oder ein Metallsalz (beispielsweise das Nitrat, Acetat, Carbonat, Chlorid oder Sulfat) des Elements der Ordnungszahlen 21-32, 37-39, 42-44, 49, 57-83 in Wasser und/oder einem niederen Alkohol (wie Methanol, Ethanol oder Isopropanol) löst oder suspendiert und mit der Lösung oder Suspension der äquivalenten Menge des komplexbildenden Liganden umsetzt und anschließend, falls gewünscht, vorhandene azide Wasserstoffatome der Säuregruppen durch Kationen anorganischer und/oder organischer Basen oder Aminosäuren substituiert.

Die Neutralisation erfolgt dabei mit Hilfe anorganischer Basen (zum Beispiel Hydroxiden, Carbonaten oder Bicarbonaten) von zum Beispiel Natrium, Kalium, Lithium, Magnesium oder Calcium und/oder organischer Basen wie unter anderem primärer, sekundärer und tertiärer Amine, wie zum Beispiel Ethanolamin, Morpholin, Glucamin, N-Methyl- und N,N-Dimethylglucamin, sowie basischer Aminosäuren, wie zum Beispiel Lysin,

Arginin und Ornithin oder von Amiden ursprünglich neutraler oder saurer Aminosäuren.

Zur Herstellung der neutralen Komplexverbindungen kann man beispielsweise den sauren Komplexsalzen in wäßriger Lösung oder Suspension soviel der gewünschten Basen zusetzen, daß der Neutralpunkt erreicht wird. Die erhaltene Lösung kann anschließend im Vakuum zur Trockne eingedunstet werden. Häufig ist es von Vorteil, die gebildeten Neutralsalze durch Zugabe von mit Wasser mischbaren Lösungsmitteln, wie zum Beispiel niederen Alkoholen (Methanol, Ethanol, Isopropanol und andere), niederen Ketonen (Aceton und andere), polaren Ethern (Tetrahydrofuran, Dioxan, 1,2-Dimethoxyethan und andere) auszufällen und so leicht zu isolierende und gut zu reinigende Kristallisate zu erhalten. Als besonders vorteilhaft hat es sich erwiesen, die gewünschte Base bereits während der Komplexbildung der Reaktionsmischung zuzusetzen und dadurch einen Verfahrensschritt einzusparen.

Enthalten die sauren Komplexverbindungen mehrere freie azide Gruppen, so ist es oft zweckmäßig, neutrale Mischsalze herzustellen, die sowohl anorganische als auch organische Kationen als Gegenionen enthalten.

Dies kann beispielsweise geschehen, indem man den komplexbildenden Liganden in wäßriger Suspension oder Lösung mit dem Oxid oder Salz des das Zentralion liefernden Elements und der Hälfte der zur Neutralisation benötigten Menge einer organischen Base umsetzt, das gebildete Komplexsalz isoliert, es gewünschtenfalls reinigt und dann zur vollständigen Neutralisation mit der benötigten Menge anorganischer Base versetzt. Die Reihenfolge der Basenzugabe kann auch umgekehrt werden.

Eine andere Möglichkeit, zu neutralen Komplexverbindungen zu kommen, besteht darin, die verbleibenden Säuregruppen im Komplex ganz oder teilweise in zum Beispiel Ester oder Amide zu überführen. Dies kann durch nachträgliche Reaktion am fertigen Komplex geschehen (z.B. durch erschöpfende Umsetzung der freien Carboxy- oder Phosphonsäure-Gruppen mit Dimethylsulfat) wie auch durch Verwendung eines geeignet derivatisierten Substrats zur Einführung der Komplexbildner-Einheiten K-V der allgemeinen Formel I'A, I'B, I'C, I'D, I'AB, I'AC, I'AD (z. B. N³-(2,6-Dioxomorpholinomethyl)-N⁶-(ethoxycarbonylmethyl)-3,6-diazoctandisäure)

Im Falle der Verwendung von Radioisotope enthaltenden Komplexverbindungen kann deren Herstellung nach den in "Radiotracers for Medical Applications", Volume 1 CRC-Press, Boca Raton, Florida beschriebenen Methoden vorgenommen werden.

Die Herstellung der erfindungsgemäßen pharmazeutischen Mittel erfolgt ebenfalls in an sich bekannter Weise, indem man die erfindungsgemäßen Komplexverbindungen - gegebenenfalls unter Zugabe der in der Galenik üblichen Zusätze - in wäßrigem Medium suspendiert oder löst und anschließend die Suspension oder Lösung gegebenenfalls sterilisiert. Geeignete Zusätze sind beispielsweise physiologisch unbedenkliche Puffer (wie zum Beispiel Tromethamin), geringe Zusätze von Komplexbildnern (wie zum Beispiel Diethylenetriaminpentaessigsäure) oder, falls erforderlich, Elektrolyte wie zum Beispiel Natriumchlorid oder, falls erforderlich, Antioxidantien wie zum Beispiel Ascorbinsäure.

Sind für die enterale Verabreichung oder andere Zwecke Suspensionen oder Lösungen der erfindungsgemäßen Mittel in Wasser oder physiologischer Salzlösung erwünscht, werden sie mit einem oder mehreren in der Galenik üblichen Hilfsstoff(en) (zum Beispiel Methylcellulose, Lactose, Mannit) und/oder Tensid(en) (zum Beispiel Lecithine, Tween®, Myrj[®] und/oder Aromastoff(en) zur Geschmackskorrektur (zum Beispiel ätherischen Ölen) gemischt.

Prinzipiell ist es auch möglich, die erfindungsgemäßen pharmazeutischen Mittel auch ohne Isolierung der Komplexsalze herzustellen. In jedem Fall muß besondere Sorgfalt darauf verwendet werden, die Chelatbildung so vorzunehmen, daß die erfindungsgemäßen Salze und Salzlösungen praktisch frei sind von nicht komplexierten toxisch wirkenden Metallionen.

Dies kann beispielsweise mit Hilfe von Farbindikatoren wie Xylenolorange durch Kontrolltitrationen während des Herstellungsprozesses gewährleistet werden. Die Erfindung betrifft daher auch Verfahren zur Herstellung der Komplexverbindungen und ihrer Salze. Als letzte Sicherheit bleibt eine Reinigung des isolierten Komplexsalzes.

Die erfindungsgemäßen pharmazeutischen Mittel enthalten vorzugsweise 70 µMol/L bis 70 m mol/L in Form seines Komplexsalzes und werden in der Regel in Mengen von 0,1 µMol bis 1 mMol/kg Körpergewicht dosiert. Sie sind zur enteralen und parenteralen Applikation bestimmt.

Die erfindungsgemäßen Komplexverbindungen kommen zur Anwendung

1. für die NMR- und Röntgen-Diagnostik in Form ihrer Komplexe mit den Ionen der Elemente mit den Ordnungszahlen 21-29, 42, 44 und 57-83;
2. für die Radiodiagnostik und Radiotherapie in Form ihrer Komplexe mit den Radioisotopen der Elemente mit den Ordnungszahlen 27, 29-32, 37-39, 43, 49, 62, 64, 70 und 77.
3. für die Photodiagnostik und Phototherapie vorzugsweise in Form ihrer metallfreien Porphyrine.

Die erfindungsgemäßen Mittel erfüllen die vielfältigen Voraussetzungen für die Eignung als Kontrastmittel für die Kernspintomographie. So sind sie hervorragend dazu geeignet, nach enteraler oder parenteraler Applikation durch Erhöhung der Signalintensität das mit Hilfe des Kernspintomographen erhaltene Bild in seiner Aussagekraft zu verbessern. Ferner zeigen sie die hohe Wirksamkeit, die notwendig ist, um den Körper mit möglichst geringen Mengen an Fremdstoffen zu belasten und die gute Verträglichkeit, die notwendig ist, um den nichtinvasiven Charakter der Untersuchungen aufrechtzuerhalten.

Die gute Wasserlöslichkeit der erfindungsgemäßen Mittel erlaubt es, hochkonzentrierte Lösungen herzustellen, damit die Volumenbelastung des Kreislaufs in vertretbaren Grenzen zu halten und die

Verdünnung durch Körperflüssigkeit auszugleichen. Weiterhin weisen die erfindungsgemäßen Mittel nicht nur eine hohe Stabilität in-vitro auf, sondern auch eine überraschend hohe Stabilität in-vivo, so daß eine Freigabe oder ein Austausch der in den Komplexen nicht kovalent gebundenen - an sich giftigen - Ionen innerhalb der Zeit, in der die neuen Kontrastmittel vollständig wieder ausgeschieden werden, nur äußerst langsam erfolgt.

Im allgemeinen werden die erfindungsgemäßen Mittel für die Anwendung als NMR-Diagnostika in Mengen von 5 µMol bis 100 µMol/kg Körpergewicht, vorzugsweise 50 µMol bis 100 µMol/kg Körpergewicht, dosiert. Details der Anwendung werden zum Beispiel in H. J. Weinmann et al., Am. J. of Roentgenology 142, 619 (1984) diskutiert.

Besonders niedrige Dosierungen (unter 1 mg/kg Körpergewicht) von organspezifischen NMR-Diagnostika sind zum Beispiel zum Nachweis von Tumoren und von Herzinfarkt einsetzbar.

Ferner können die erfindungsgemäßen Komplexverbindungen vorteilhaft als Suszeptibilitäts- Reagenzien und als shift-Reagenzien für die in-vivo NMR-Spektroskopie verwendet werden.

Die erfindungsgemäßen Mittel sind aufgrund ihrer günstigen radioaktiven Eigenschaften und der guten Stabilität der in ihnen enthaltenen Komplexverbindungen auch als Radiodiagnostika geeignet. Details ihrer Anwendung und Dosierung werden z.B. in "Radiotracers for Medical Applications", CRC-Press, Boca Raton, Florida beschrieben.

Eine weitere bildgebende Methode mit Radioisotopen ist die Positronen-Emissions-Tomographie, die positronenemittierende Isotope wie z.B. ^{43}Sc , ^{44}Sc , ^{52}Fe , ^{55}Co , ^{68}Ga und ^{81}Rb verwendet (Heis, W.D. Phelps, M.E. Position Emission Tomography of Brain, Springer Verlag Berlin, Heidelberg, New York, 1983).

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können auch in der Radioimmunotherapie verwendet werden. Diese unterscheidet sich von der entsprechenden Diagnostik nur durch die Menge und Art des verwendeten radioaktiven Isotops. Ziel ist dabei die Zerstörung von Tumorzellen durch energiereiche kurzweilige Strahlung mit einer möglichst geringen Reichweite. Die Spezifität des erfindungsgemäßen Komplexes ist dabei von entscheidender Bedeutung, da unspezifisch lokalisierte Komplexe zur Zerstörung von gesundem Gewebe führen.

Am Zielort emittiert das wegen seiner zelltötenden Eigenschaften ausgewählte Metallion Strahlen, die die Zellen letal schädigen. Geeignete β -emittierende Ionen sind, zum Beispiel ^{46}Sc , ^{47}Sc , ^{48}Sc , ^{72}Ga und ^{73}Ga . Geeignete geringe Halbwertszeiten aufweisende α -emittierende Ionen sind zum Beispiel ^{211}Bi , ^{212}Bi , ^{213}Bi und ^{214}Bi , wobei ^{212}Bi bevorzugt ist. Ein geeignetes Photonen- und Elektronen emittierendes Ion ist ^{158}Gd , das aus ^{157}Gd durch Neutroneneinfang erhalten werden kann.

Bei der in-vivo-Applikation der erfindungsgemäßen therapeutischen Mittel können diese zusammen mit einem geeigneten Träger wie zum Beispiel Serum oder physiologischer Kochsalzlösung und zusammen mit einem anderen Protein wie zum Beispiel Human Serum Albumin verabreicht werden. Die Dosierung ist dabei abhängig von der Art der zellulären Störung und dem benutzten Metallion.

Die erfindungsgemäßen therapeutischen Mittel werden parenteral, vorzugsweise i.V., appliziert. Details der Anwendung von Radiotherapeutika werden zum Beispiel in R.W. Kozak et al. TIBTEC, Oktober 1986, 262, diskutiert.

Die erfindungsgemäßen Mittel sind ebenfalls als Röntgenkontrastmittel geeignet, wobei besonders hervorzuheben ist, daß sie auch im Vergleich zu den bisher gebräuchlichen jodhaltigen Kontrastmitteln eine für die Diagnostik wesentlich günstigeren Pharmakokinetik erkennen lassen. Besonders wertvoll sind sie weiterhin wegen der günstigen Absorptionseigenschaften in Bereichen höherer Röhrenspannungen für digitale Substraktionstechniken.

Im allgemeinen werden die erfindungsgemäßen Mittel für die Anwendung als Röntgenkontrastmittel in Analogie zu zum Beispiel Meglumin-Diatrizoat in Mengen von 100 µMol bis 1 mMol/kg Körpergewicht, vorzugsweise 300 µMol bis 800 µMol/kg Körpergewicht, dosiert.

Details der Anwendung von Röntgenkontrastmitteln werden zum Beispiel in Barke, Röntgenkontrastmittel, G. Thieme, Leipzig (1970) und P. Thurn, E. Bücheler, Einführung in die Röntgendiagnostik, G. Thieme, Stuttgart, New York (1977) diskutiert.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen sind auch besonders geeignet für die Photodiagnostik und Phototherapie.

Diese Methodik war bisher mit dem Nachteil behaftet, daß es sehr leicht -verursacht durch eine unspezifische Bindung von Porphyrin - zu einer Schädigung von gesundem Gewebe kommen kann. Durch die hohe Einbauraten der erfindungsgemäßen Verbindungen kann die angewandte Dosis und damit der unerwünschte phototoxische Effekt auf gesundes Gewebe verhindert oder zumindest verringert werden. Eingesetzt werden dabei vorzugsweise metallfreie Porphyrine; sie haben die Eigenschaft bei Bestrahlung mit Licht der Wellenlänge von ca. 400 nm zu fluoreszieren und dadurch den Ort des Tumors anzuzeigen. Bei Bestrahlung mit Licht der Wellenlänge von ca. 630 nm setzen sie Singlet-Sauerstoff frei, der die Tumorzellen zerstört.

Im allgemeinen werden die erfindungsgemäßen Mittel für die Anwendung als Photodiagnostika bzw. Phototherapeutika in Mengen von 0,1 µMol bis 5 µMol bzw. 1 µMol bis 20 µMol, vorzugsweise 0,5 µMol bis 2,5 µMol bzw. 2,5 µMol bis 10 µMol/kg Körpergewicht dosiert. Sie werden parenteral, vorzugsweise i.v. appliziert.

Details der Anwendung von Porphyrinen als Photodiagnostika und Phototherapeutika werden zum Beispiel in D.A. Cortese et al., Mayo Clin. Proc., 54:635-642, 1979; T.J. Dougherty, Cancer Res., 42:1188, 1982, T.J. Dougherty, Porphyrin Photosensitization, pp. 3-13, New York, Plenum Publishing Corp. 1982; T. J. Dougherty et al., Cancer Res. 38:2628-2635, 1978, diskutiert.

Insgesamt ist es gelungen, neue Komplexverbindungen zu synthetisieren, die neue Möglichkeiten in der diagnostischen und therapeutischen Medizin erschließen.

Die nachfolgenden Beispiele dienen der näheren Erläuterung des Erfindungsgegenstandes.

5 BEISPIEL 1

Mangan (III) <5,10,15,20-tetrakis[[4-carbonsäure-(2,3,4-trihydroxybutyl)amid]phenyl]-porphyrin > -acetat

a) meso-Tetra-(4-chlorocarbonylphenyl)-porphyrin

10 Zu einer Suspension von 791 mg (1 mmol) meso-Tetra-(4-carboxyphenyl)-porphyrin (J. Lindsey et al, J. Org. Chem. 52,827, 1987) in 10 ml trockenem Benzol werden 10 ml (112 mmol) Oxalylchlorid gegeben. Anschließend wird unter Feuchtigkeitsausschluß 3 Stunden auf 80°C erwärmt. Dann wird in Vakuum zur Trockne eingeeengt und an der Ölpumpe von letzten Resten flüchtiger Anteile befreit. Die Titelverbindung wird als grünes Pulver erhalten.

15 b) 5,10,15,20-Tetrakis- <[4-carbonsäure-[2-hydroxy-2-(2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl)-ethyl]-amid]-phenyl > -porphyrin

Zu der Lösung von 750 mg (4,65 mmol) 2-Amino-1-(2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl)-ethanol und 1 ml (7,17 mmol) Triethylamin in 250 ml absolutem Tetrahydrofuran wird das unter a) hergestellte Säurechlorid 20 teilweise unter Rühren, Kühlung und Feuchtigkeitsausschluß gegeben. Danach wird noch 3,5 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösungsmittel wird weitgehend im Vakuum abgezogen, der Rückstand mit Dichlormethan verdünnt und die Lösung mit 1 N Natrionlauge sowie Wasser gewaschen. Die organische Lösung wird über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum zur Trockne eingeeengt. Der Rückstand wird aus Ethanol umkristallisiert und im Vakuum bei 80°C getrocknet. Man erhält so 770 mg (56,6 % der Theorie) der 25 Titelverbindung vom Schmelzpunkt 240-242°C.

Analyse:

30	Ber.:	C 66,95	H 6,06	N 8,22
	Gef.:	C 66,59	H 6,28	N 8,04

c) Mangan

(III) - { -5,10,15,20-tetrakis < -[4-carbonsäure[2-hydroxy-2-(2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl)-ethyl]-amid]-phenyl > -porphyrin } -acetat

35 In 100 ml Dimethylformamid (DMF) werden 164 mg (2 mmol) wasserfreies Natriumacetat suspendiert. Man erwärmt auf 100°C und gibt dann unter Rühren 682 mg (0,5 mmol) des unter 1b) hergestellten Porphyrins dazu. Die Temperatur wird auf 150°C gesteigert. Man fügt nun 490 mg (20 mmol) Mangan(II)-acetat-Tetrahydrat hinzu, was von starkem Aufschäumen begleitet wird. Die Lösung wird unter gelindem Rückfluß erwärmt, 40 wobei sich die Farbe von Rot nach Grün ändert. Es ist nach 30 Minuten dünnschichtchromatographisch kein Ausgangsmaterial nachzuweisen. Nach dem Abkühlen wird das Lösungsmittel im Vakuum abgezogen. Der Rückstand wird in Tetrahydrofuran/wenig Ethanol aufgenommen, filtriert und erneut eingeeengt. Man nimmt nun in reichlich Dichlormethan auf, wäscht mit destilliertem Wasser, trocknet die organische Lösung über Natriumsulfat und engt sie im Vakuum zur Trockne ein. Der Rückstand wird im Vakuum bei 70°C getrocknet. 45 Man erhält so 600 mg (81,1 % der Theorie) der Titelverbindung vom Schmelzbereich um 245°C.

Analyse:

50	Ber.:	C 63,49	H 5,67	N 7,59	Mn 3,72
	Gef.:	C 63,22	H 5,83	N 7,73	Mn 3,86

d) Mangan

(III) - <5,10,15,20-tetrakis-[[4-carbonsäure-(2,3,4-trihydroxybutyl)amid]-phenyl]-porphyrin > -acetat

55 In einem Gemisch aus 10 ml destilliertem Wasser und 5 ml Eisessig werden 600 mg (0,41 mmol) des unter 1c) hergestellten Mangankomplexes gelöst und 30 Minuten unter Abdunkeln auf 80°C erwärmt. Im Dünnschichtchromatogramm ist nach dieser Zeit kein Ausgangsmaterial mehr erkennbar. Die Lösung wird im Vakuum zur Trockne eingeeengt, erneut in Wasser aufgenommen und lyophilisiert. Das Produkt wird als dunkelgrüner Schaum erhalten.

60 Die Manganbestimmung wird durch AAS vorgenommen.

Ausbeute: 470 mg (87,2% der Theorie)

65

Analyse:

Ber.:	C 60,27	H 5,13	N 8,52	Mn 4,18	O 21,90
Gef.:	C 60,21	H 5,20	N 8,46	Mn 4,15	

5

BEISPIEL 2

Mangan

(III)-[5,10,15,20-tetra.kis < [4-carbonsäure-(2,3-dihydroxy-1-hydroxymethylpropyl)-amid]-phenyl > -porphyrin]-acetat

10

a) meso-Tetra-(4-chlorcarbonylphenyl)-porphyrin

791 mg (1 mmol) -meso-Tetra-(4-carboxyphenyl)-porphyrin und 10 ml (112 mmol) Oxalylchlorid werden wie unter 1a) beschrieben zum Säurechlorid umgesetzt, das ohne weitere Reinigung zu 2b) umgesetzt wird.

15

b) 5,10,15,20-Tetrakis[4-carbonsäure-(5-hydroxy-2,2-dimethyl-1,3-dioxepan-6-yl)-amid]-phenyl]-porphyrin

Eine Lösung von 750 mg (4,65 mmol) 6-Amino-2,2-dimethyl-1,3-dioxepan-5-ol und 1 ml (7,17 mmol) Triethylamin in 250 ml absolutem Tetrahydrofuran wird mit dem unter 2a) hergestellten Säurechlorid wie unter 1b) beschrieben umgesetzt. Nach Kristallisation aus Ethanol erhält man 840 mg Produkt, Fp 218-220°C

20

Analyse:

Ber.:	C 66,95	H 6,06	N 8,22	
Gef.:	C 66,67	H 6,19	N 8,09	

25

c) Mangan

(III)-[5,10,15,20-tetrakis < [4-carbonsäure-(5-hydroxy-2,2-dimethyl-1,3-dioxepan-6-yl)-amid]-phenyl > -porphyrin]-acetat

30

Analog zu der Vorschrift 1c) werden 682 mg (0,5 mmol) des unter 2b) hergestellten Porphyrins mit 162 mg (2,0 mmol) wasserfreiem Natriumacetat und 490 mg Mangan(II)-acetat Tetrahydrat in 100 ml DMF umgesetzt. Das erhaltene Produkt wird in absolutem Ethanol gelöst und durch Zugabe von absolutem Diethylether ausgefällt. Das grüne Pulver wird über eine Fritte abgesaugt und im Vakuumtrockenschrank bei 60°C getrocknet. Reste von Lösungsmitteln werden durch Trocknen an der Ölpumpe entfernt. Man erhält so 583 mg (79% der Theorie) der Verbindung.

35

Analyse:

Ber.:	C 63,49	H 5,67	N 7,59	Mn 3,72
Gef.:	C 63,28	H 5,72	N 7,68	Mn 3,59

40

d) Mangan

(III)-[5,10,15,20-tetrakis < [4-carbonsäure-(2,3-dihydroxy-1-hydroxymethylpropyl)-amid]-phenyl > -porphyrin]-acetat

45

Analog der Vorschrift 1d) werden 560 mg (0,38 mmol) des unter 2c) hergestellten Mangankomplexes in einem Gemisch aus 10 ml destilliertem Wasser und 5 ml Eisessig umgesetzt. Man erhält das Produkt durch Gefriertrocknen als grünen Schaum.

Ausbeute: 427 mg (85,4 % der Theorie)

50

Analyse: Die Manganbestimmung wird durch AAS vorgenommen:

Ber.:	C 60,27	H 5,13	N 8,52	Mn 4,18	O 21,90
Gef.:	C 60,30	H 5,21	N 8,49	Mn 4,15	

55

BEISPIEL 3

Mangan (III)-[5,10,15,20-tetrakis < [4-sulfonsäure-(2,3,4-trihydroxybutyl)amid]-phenyl > -porphyrin]-acetat

60

a) meso-Tetra-(4-chlorsulfonylphenyl)-porphyrin

In 25 ml Phosphoroxidchlorid werden 2,48 g (2 mmol) Tetranatrium-meso-tetra-(4-sulfonatophenyl)-porphyrin Dodekahydrat (J. Winkelman et al, Cancer Res. 27,2060, 1967) suspendiert und unter Feuchtigkeitsausschluß mit 1,66 g (8 mmol) Phosphorpentachlorid versetzt. Unter Feuchtigkeitsausschluß und Rühren wird 2

65

Stunden auf 75°C erwärmt. Dann wird das Lösungsmittel abgezogen, der Rückstand wird mit 1,2-Dichlorethan kodestilliert und im Vakuum zur Trockne eingengt. Das Produkt wird als grünes Pulver erhalten; es wird ohne weitere Reinigung in die nächste Reaktionsstufe eingesetzt.

5 b)
5,10,15,20-Tetrakis <[4-sulfonsäure-[2-hydroxy-2-(2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl)-ethyl]-amid]-phenyl>-porphyrin

Das unter 3a) hergestellte Sulfonylchlorid wird unter Kühlung und Rühren zu der Lösung aus 1,94 g (12 mmol) 2-Amino-1-(2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl)-ethanol und 8 ml (58 mmol) Triethylamin in 250 ml trockenem Tetrahydrofuran gegeben. Man läßt 1 Stunde rühren, engt die Lösung auf etwa 100 ml im Vakuum ein und verdünnt mit Dichlormethan, dem als Lösungsvermittler etwas Ethanol zugesetzt wurde. Die Lösung wird mehrfach mit halbkonzentriertem Ammoniak extrahiert um Anteile mit freien Sulfonsäuren zu entfernen. Dann trocknet man über Natriumsulfat und engt im Vakuum zur Trockne ein.
Ausbeute: 1,27 g (42,1 % der Theorie)

15 Analyse:

Ber.:	C 57,36	H 5,48	N 7,43	S 8,51
Gef.:	C 57,02	H 5,61	N 7,55	S 8,36

20

c) Mangan
(III)-[5,10,15,20-tetrakis <[4-sulfonsäure-[2-hydroxy-2-(2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl)-ethyl]-amid]-phenyl>-porphyrin]-acetat

25 In 130 ml Dimethylformamid werden 217 mg (2,64 mmol) wasserfreies Natriumacetat auf 120°C erwärmt. Man versetzt mit 1000 mg (0,66 mmol) der unter 3b) hergestellten Verbindung und erhitzt unter Rühren auf 150°C. In diese Lösung werden nun 647 mg (2,64 mmol) Mangan(II)-acetat Tetrahydrat gegeben, was mit Aufschäumen verbunden ist. Nach einer Stunde ist die Komplexierung vollständig (Farbumschlag Rot nach Grün, kein Ausgangsmaterial mehr nachweisbar). Nach dem Abkühlen wird das Lösungsmittel im Vakuum
30 abgezogen. Der Rückstand wird in Ethanol gelöst und die Lösung wird filtriert. Man engt auf etwa 30 ml ein, verdünnt mit 500 ml Chloroform und wäscht 2 mal mit destilliertem Wasser. Die organische Lösung wird über Natriumsulfat getrocknet und zur Trockne eingengt. Der Mangankomplex wird als Pulver erhalten.
Ausbeute: 822 mg (76,9 % der Theorie)

Der Mangangehalt wird durch AAS bestimmt.

35 Analyse:

Ber.:	C 54,87	H 5,17	N 6,92	Mn 3,39	S 7,92
Gef.:	C 55,01	H 5,38	N 6,69	Mn 3,37	S 7,59

40

d) Mangan (III)-[5,10,15,20-tetrakis <[4-sulfonsäure-(2,3,4-trihydroxybutyl)amid]-phenyl>-porphyrin]-acetat
In 10 ml Eisessig werden 1,29 g (0,8 mmol) der unter c) hergestellten Verbindung gelöst. Die Lösung wird mit 10 ml Wasser verdünnt. Man erwärmt 3 Stunden auf 80°C. Im Dünnschichtchromatogramm ist kein
45 Ausgangsmaterial mehr nachweisbar. Die Lösung wird im Vakuum zur Trockne eingengt, der Rückstand in destilliertem Wasser aufgenommen und der Gefriertrocknung unterworfen. Man erhält das Produkt als einen grünen Schaum.

Ausbeute: 976 mg (83,4 % der Theorie)

50 Analyse:

Ber.:	C 51,03	H 4,63	N 7,68	O 24,12	Mn 3,76	S 8,79
Gef.:	C 50,98	H 4,70	N 7,61		Mn 3,72	S 8,73

55

BEISPIEL 4

Mangan (III)-[5,10,15,20-tetrakis-(3-carboxylato-phenyl)-porphyrin]-acetat, Tetranatriumsalz

60 a) meso-Tetra-(3-trifluormethylphenyl)-porphyrin

In 500 ml Propionsäure werden 8,74 g (50 mmol) 3-Trifluormethylbenzaldehyd gelöst und auf 60°C erwärmt. Dann werden 3,5 ml (50 mmol) Pyrrol zugegeben und eine Stunde unter Rühren und Feuchtigkeitsausschluß am Rückfluß gekocht. Man läßt über Nacht erkalten, engt die Lösung zur Trockne ein, entfernt Propionsäurereste durch Kodestillation mit Ethanol, nimmt den Rückstand in Essigester/Ethanol auf und
65 kristallisiert bei 4°C. Das Produkt wird abgesaugt, mit wenig Essigester gewaschen und bei 50°C im Vakuum

getrocknet.

Ausbeute: 4,98 g (32,8 % der Theorie) Fp.: > 220°C

b) meso-Tetra-(3-carboxylato-phenyl)-porphyrin, Tetranatriumsalz

In 30 ml konzentrierter Schwefelsäure werden 1,02 (1,5 mmol) meso-Tetra-(3-trifluormethylphenyl)-porphyrin gelöst und 3 Stunden auf 100°C erwärmt. Man läßt auf Raumtemperatur abkühlen, gießt dann in 500 ml Eiswasser und stellt mit 40%iger Natronlauge auf einen pH-Wert von 4,5 ein. Den sich bildenden Niederschlag läßt man absetzen und zentrifugiert unter Lichtausschluß ab. Der Niederschlag wird mit destilliertem Wasser gewaschen, mit 0,5 N Natronlauge gelöst und im Vakuum zur Trockne eingengt. Der Rückstand wird 3 mal mit trockenem Ethanol extrahiert. Die vereinigten Lösungen werden im Vakuum zur Trockne eingengt. Rückstand: 1,47 g (> 100 %).

Das Produkt wird ohne Reinigung in die Komplexbildung eingesetzt.

c) Mangan (III)-[5,10,15,20-tetrakis-(3-carboxylatophenyl)-porphyrin]-acetat Tetranatriumsalz

In 70 ml Dimethylformamid werden 492 mg (6 mmol) wasserfreies Natriumacetat zum Sieden erhitzt. In die Lösung werden nun 1,47 g (1,5 mmol) meso-Tetra-(3-carboxylatophenyl)-porphyrin, Tetranatriumsalz und 1,47 g (6 mmol) Mangan(II)acetat, Tetrahydrat gegeben. Man erhitzt 3 Stunden unter Lichtausschluß und Rühren am Rückfluß. Nach dem Abkühlen wird das Lösungsmittel im Vakuum abgezogen, der Rückstand mit destilliertem Wasser versetzt und zentrifugiert. Die überstehende Lösung wird dekantiert, der Rückstand in Wasser aufgeschlämmt und erneut zentrifugiert. Die vereinigten Lösungen werden durch Säulenchromatographie an 300 g RP-Kieselgel (Merck, RP 18) mit Wasser und Methanol gereinigt. Nach Gefriertrocknung erhält man den dunkelgrünen Mangankomplex als Schaum.

Ausbeute: 1,236 g (83,2 % der Theorie)

Analyse: Die Manganbestimmung wird durch AAS vorgenommen.

Ber.:	C 60,62	H 2,75	N 5,66	Mn 5,55	Na 9,28	O 16,15
Gef.:	C 60,58	H 2,79	N 5,61	Mn 5,52	Na 9,26	

BEISPIEL 5

meso-Tetrakis[4-[1-carboxylato-2,5,8-tris(carboxylatomethyl)-2,5,8-triazanonyl carbonylamino]-phenyl]-porphyrin-Gadolinium(III)-komplex, Tetranatriumsalz

a) N³-(2,6-Dioxomorpholinoethyl)-N⁶-(ethoxycarbonylmethyl)-3,6-diazaoctandisäure

Eine Suspension von 21,1 g (50 mmol) N³,N⁶-Bis-(carboxymethyl)-N⁹-(ethoxycarbonylmethyl)-3,6,9-triazaundecandisäure (J. Pharm. Sci. 68, 1979, 194) in 250 ml Essigsäureanhydrid läßt man nach Zugabe von 42,2 ml Pyridin drei Tage bei Raumtemperatur rühren. Dann saugt man den Niederschlag ab, wäscht ihn dreimal mit je 50 ml Essigsäureanhydrid und verrührt ihn anschließend mehrere Stunden mit absolutem Diethylether. Nach Absaugen, Waschen mit absolutem Diethylether und Trocknen im Vakuum bei 40°C erhält man 18,0 g (89 % der Theorie) eines weißen Pulvers vom Schmelzpunkt 195-196°C.

Analyse

Ber.:	C 47,64	H 6,25	N 10,42
Gef.:	C 47,54	H 6,30	N 10,22

b) Eine Lösung von 820,6 mg (1 mmol) meso-Tetra-(4-aminophenyl)-porphyrin Tetra hydrochlorid (A.S. Semeikin et al, C.A.165, 1986, 133611 h) in einem Gemisch aus 75 ml Dioxan und 75 ml destilliertem Wasser wird mit Natronlauge auf einen pH-Wert von 9 eingestellt. Eine leichte Trübung der Lösung wird durch Zusatz von 10 ml Dioxan behoben. Bei 5°C werden anteilweise 2,42 g (6 mmol) des nach Beispiel 5a) erhaltenen Diethylentriaminpentaessigsäure-ethylester-monoanhydrids zugegeben, wobei der pH-Wert zwischen 8-9 gehalten wird. Nach beendeter Zugabe wird 30 Minuten nachgerührt. Dann stellt man die Lösung auf einen pH-Wert von 10 und läßt über Nacht stehen. Die Lösung wird nun auf einen pH-wert von 8 gebracht. Durch anteilweise Zugabe von 2,88 g (6 mmol) Gadoliniumtriacetat Tetrahydrat erhält man den Gadoliniumkomplex. Man läßt eine Stunde nachrühren, engt die Lösung im Vakuum ein, nimmt in destilliertem Wasser auf und zentrifugiert. Der Rückstand wird mit Wasser aufgeschlämmt und erneut zentrifugiert. Die vereinigten Lösungen werden im Vakuum zur Trockne eingengt. Der Rückstand wird der Säulenchromatographie an Kieselgel unterworfen. Das Produkt wird mit einem Dioxan/Ammoniak-Gemisch eluiert, das Eluat dann zur Trockne eingengt, in Wasser aufgenommen, zentrifugiert und gefriergetrocknet. Das dunkle Pulver wird mit warmem DMF digeriert, abgesaugt, mit Diethylether gewaschen und im Vakuum bei 50°C getrocknet. Ausbeute: 1,17 g (40,6 % der Theorie)

Analyse: Der Gadoliniumgehalt wird durch AAS bestimmt.

Ber.:	C 41,69	H 3,75	N 9,72	Gd 21,83	Na 3,19	O 19,99
Gef.:	C 41,69	H 3,62	N 9,68	Gd 21,75	Na 3,15	

5

BEISPIEL 6

Mangan(III)-[meso-tetrakis-[4-(1-carboxylato-2,5,8-tris(carboxylatomethyl)-2,5,8

10 -triazanonyl-carbonylamino]-phenyl]-porphyrin]-acetat, Gadoliniumkomplex, Tetranatriumsalz

In einem Gemisch aus 10 ml Eisessig und 1 ml destilliertem Wasser werden 266 mg (0,092 mmol) der in Beispiel 5 hergestellten Verbindung gelöst. Nach Zugabe von 16 mg (0,190 mmol) wasserfreiem Natriumacetat erwärmt man auf 80° C, versetzt mit 47 mg (0,190 mmol) Mangandiacetat Tetrahydrat und rührt 2 Stunden. Im Dünnschichtchromatogramm ist kein Ausgangsmaterial mehr erkennbar. Die erhaltene Lösung wird im Vakuum zur Trockne eingeeengt. Man nimmt den Rückstand in Wasser auf, stellt alkalisch, zentrifugiert und reinigt das Produkt durch Chromatographie an Kieselgel RP. Die vereinigten Lösungen werden im Vakuum zur Trockne eingeeengt. Der Rückstand wird in Wasser gelöst und der Gefriertrocknung unterworfen. Die Titelverbindung wird als grüner Schaum erhalten.

15 Ausbeute: 238 mg (86,4 % der Theorie)

20 Die Metallbestimmung wird mit dem Plasma Quad der Firma VG Instruments, England vorgenommen.

Analyse:

Ber.:	C 40,93	H 3,47	N 9,36	Mn 1,84	Gd 21,02	Na 3,07	O 20,37
25 Gef.:	C 40,88	H 3,52	N 9,31	Mn 1,83	Gd 20,94	Na 3,03	

BEISPIEL 7

30 5-[4-[1-carboxylato-10-oxo-2,5,8-tris(carboxylatomethyl)-2,5,8,11-tetraazatridecylcarbamoyl]-phenyl]-10,15,20-tris(4-carboxylatophenyl)-porphyrin Gadolinium-Komplex, Tetranatriumsalz

a) 10,15,20-Tris-(4-carboxyphenyl)-5-[4-[2-(N-benzyloxycarbonylamino)-ethylcarbamoyl]-phenyl]-porphyrin
In 200 ml Dimethylformamid werden 2,37 g (3 mmol) meso-Tetra(4-carboxyphenyl)-porphyrin gelöst und mit
35 153,2 mg (1 mmol) Hydroxybenztriazolhydrat, 101,2 mg (1 mmol) Triethylamin und 231 mg (1 mmol) N-Benzyloxycarbonyl-diami-noethan Hydrochlorid versetzt. Man kühlt unter Feuchtigkeitsausschluß auf -10° C und versetzt unter Rühren mit 206,3 mg (1 mmol) Dicyclohexylcarbodiimid. Es wird eine Stunde bei der tiefen Temperatur gerührt, dann läßt man auf Raumtemperatur kommen und verfolgt die Umsetzung dünn-schicht-chromatographisch, bis kein Ausgangsamin mehr nachzuweisen ist. Man saugt durch eine Fritte, engt das
40 Filtrat im Vakuum ein und verteilt den Rückstand zwischen Natriumbicarbonatlösung und Dichlormethan. Die organische Lösung wird über Natriumsulfat getrocknet, eingeeengt und der Rückstand der Säulenchromatographie an Kieselgel unterworfen. Mit Dioxan/wäßrigem Ammoniak wird das Produkt eluiert. Man engt im Vakuum zur Trockne ein, nimmt in destilliertem Wasser auf, filtriert und gewinnt die Titelverbindung durch vorsichtiges Ansäuern. Man saugt ab, wäscht mit wenig Wasser und trocknet im Vakuum.

45 Ausbeute: 661,4 mg (68,4 % der Theorie)

Analyse:

Ber.:	C 72,04	H 4,38	N 8,69
50 Gef.:	C 71,93	H 4,45	N 8,59

b) 10,15,20-Tris(4-carboxyphenyl)-5-[4-[(2-amino)-ethylcarbamoyl]-phenyl]-porphyrin, Trihydrochlorid
In 25 ml Trifluoressigsäure werden 4,835 g (5 mmol) der nach 7a) erhaltenen Verbindung gelöst und 48
55 Stunden bei Raumtemperatur belassen. Dann wird das Lösungsmittel im Vakuum abgezogen. Der Rückstand wird zweimal mit ethanolischer Salzsäure eingeeengt und durch Versetzen mit absolutem Diethylether zur Kristallisation gebracht. Die Kristalle werden abgesaugt, mit wenig Ether gewaschen und über Kaliumhydroxid im Vakuum getrocknet.

60 Ausbeute: 3,973 g (84,6 % der Theorie)

Analyse:

Ber.:	C 63,94	H 3,86	N 8,95	Cl 11,32
65 Gef.:	C 64,05	H 3,99	N 8,81	Cl 11,20

Alternativer Weg der Herstellung von 7b):

α) 10,15,20-Tris(4-carboxyphenyl)-5-{4-[2-(N-t-butyloxycarbonylamino)-ethylcarbamoyl]-phenyl}porphyrin

In 200 ml Dimethylformamid werden 2,37 g (3 mmol) meso-Tetra-(4-carboxyphenyl)porphyrin gelöst und mit 135 mg (1 mmol) Hydroxybenzotriazol, 160,2 mg (1 mmol) N-t-Butyloxycarbonyl-ethylendiamin und 206 mg (1 mmol) Dicyclohexylcarbodiimid in Analogie zu Beispiel 7a) umgesetzt und aufgearbeitet. Das Rohprodukt wird durch Säulenchromatographie an Kieselgel mit Dioxan/ wäßrigem Ammoniak als Elutionsmittel gereinigt. Die vereinigten produktthaltigen Fraktionen werden im Vakuum zur Trockne eingengt, in destilliertem Wasser gelöst und filtriert. Das Produkt wird durch Ansäuern ausgefällt. Es wird abgesaugt, mit Wasser gewaschen und im Vakuum getrocknet. Ausbeute: 734,3 mg (78,7 % der Theorie)

Ber.:	C 70,81	H 4,75	N 9,01
Gef.:	C 70,62	H 4,80	N 9,12

β) 10,15,20-Tris(4-carboxyphenyl)-5-{4-[(2-amino)-ethylcarbamoyl]-phenyl}-porphyrin, Trihydrochlorid

In 10 ml 2 molarer Salzsäure in Eisessig werden 933 mg (1 mmol) der nach 7α) hergestellten Verbindung gelöst und 2 Stunden bei Raumtemperatur belassen. Dann engt man im Vakuum zur Trockne ein, verrührt den Rückstand mit etherischer Salzsäure, saugt die Kristalle ab und wäscht mit wenig trockenem Ether nach. Das Produkt wird im Vakuum über Kaliumhydroxid getrocknet. Ausbeute: 781,5 mg (83,2 % der Theorie)

Analyse:

Ber.:	C 63,94	H 3,86	N 8,95	Cl 11,32
Gef.:	C 64,07	H 4,00	N 8,79	Cl 11,39

c)

5-{4-[1-carboxylato-10-oxo-2,5,8-tris(carboxylatomethyl)-2,5,8,11-tetraazatridecylcarbamoyl]-phenyl}-10,15,20-tris(4-carboxylatophenyl)-porphyrin, Heptanatriumsalz

In 100 ml destilliertem Wasser werden 939 mg (1 mmol) der nach Beispiel 7b) hergestellten Aminoverbindung gelöst und es wird ein pH-Wert von 9,0 eingestellt. Man kühlt auf 5°C und gibt zu der gerührten Lösung teilweise 444 mg (1,1 mmol) Diethylentriamin-pentaessigsäure-ethylester-monoanhydrid (Beispiel 5a), wobei durch Zugabe von Natronlauge der pH-Wert zwischen 7,5 und 8,5 gehalten wird. Nach beendeter Zugabe wird ein pH-Wert von 10 eingestellt und die Lösung wird über Nacht gerührt. Man reinigt das Produkt durch Säulenchromatographie an Kieselgel RP 18. Die mit Methanol eluierten Anteile werden vereinigt, zur Trockne eingengt, in destilliertem Wasser aufgenommen und gefriergetrocknet. Ausbeute: 957,6 mg (70,3% der Theorie)

Analyse:

Ber.:	C 56,44	H 3,70	N 9,25	Na 11,81
Gef.:	C 56,30	H 3,81	N 9,18	Na 11,89

d)

5-{4-[1-carboxylato-10-oxo-2,5,8-tris(carboxylatomethyl)-2,5,8,11-tetraazatridecylcarbamoyl]-phenyl}-10,15,20-tris(4-carboxylatophenyl)-porphyrin Gadolinium-Komplex, Tetranatriumsalz

In 100 ml destilliertem Wasser werden 939 mg (1 mmol) der nach Beispiel 7b) hergestellten Aminoverbindung gelöst und es wird ein pH-Wert von 9,0 eingestellt. Man kühlt auf 5°C und gibt zu der gerührten Lösung teilweise 444 mg (1,1 mmol) Diethylentriamin-pentaessigsäure-ethylester-monoanhydrid (Beispiel 5a), wobei durch Zugabe von Natronlauge der pH-Wert zwischen 7,5 und 8,5 gehalten wird. Nach beendeter Zugabe wird ein pH-Wert von 10 eingestellt und die Lösung wird 2 Stunden gerührt. Nun wird der pH-Wert auf 7,5 erniedrigt und man gibt teilweise 515 mg (1,1 mmol) Gadoliniumacetat Tetrahydrat zu, läßt über Nacht bei Raumtemperatur rühren, stellt die Lösung auf einen pH-Wert von 8 ein und reinigt durch Säulenchromatographie an Kieselgel RP. Man eluiert das Produkt mit Methanol. Die vereinigten Lösungen werden zur Trockne eingengt, in destilliertem Wasser aufgenommen und gefriergetrocknet. Ausbeute: 1003,7 mg (69,2% der Theorie)

Analyse:

Ber.:	C 53,00	H 3,47	Gd 10,84	N 8,69	Na 6,34	O 17,65
Gef.:	C 52,95	H 3,51	Gd 10,73	N 8,66	Na 6,30	

5

BEISPIEL 8

10 Mangan(III)-[5-[4-(1-carboxylato-10-oxo-2,5,8-tris-(carboxylatomethyl)-2,5,8,11-tetraazatridecylcarbamoyl)-phenyl]-10,15,20-tris-(4-carboxylatophenyl)-porphyrin]-acetat, Gadolinium-Komplex, Tetranatriumsalz

a)

Mangan(III)-[10,15,20-tris-(4-carboxylatophenyl)-5-<4-[(2-amino)-ethylcarbamoyl]-phenyl>-porphyrin]-acetat, Trinatriumsalz

15 Ein Gemisch aus 60 ml Eisessig und 8 ml destilliertem Wasser wird auf 80°C erwärmt, mit 328 mg (4 mmol) wasserfreiem Natriumacetat sowie 933 mg (1 mmol) des im Beispiel 7b) hergestellten Monoethylendiaminderivats des Tetracarboxyphenylporphyrins versetzt. Dann fügt man noch 980 mg (4 mmol) Mangan(II)-acetat Tetrahydrat hinzu und rührt unter Lichtausschluß bei 80-90°C bis dünnschichtchromatographisch keine rot fluoreszierenden Anteile mehr erkennbar sind.

20 Die Lösung wird im Vakuum zur Trockne eingeeengt, der Rückstand in Wasser aufgeschlämmt, mit Natronlauge auf einen pH-Wert von 9,0 gebracht und zentrifugiert. Die überstehende Lösung wird abgetrennt, im Vakuum eingeeengt und der Chromatographie an Kieselgel RP unterworfen. Das Produkt wird mit Methanol/wäßrigem Ammoniak eluiert. Die vereinigten Lösungen werden eingeeengt, in Wasser aufgenommen und der Gefriertrocknung unterworfen. Die Titelverbindung wird als Schaum erhalten.

25 Ausbeute: 821,1 mg (82,7% der Theorie)

Analyse:

Ber.:	C 62,91	H 3,45	Mn 5,53	N 8,46	Na 6,95	O 12,70
30 Gef.:	C 62,93	H 3,48	Mn 5,50	N 8,41	Na 6,96	

b)

35 Mangan(III)-[5-[4-(1-carboxylato-10-oxo-2,5,8-tris-(carboxylatomethyl)-2,5,8,11-tetraazatridecylcarbamoyl)-phenyl]-10,15,20-tris-(4-carboxylatophenyl)-porphyrin]-acetat, Heptanatriumsalz

In Analogie zu Beispiel 7c) werden 992,9 mg (1,0 mmol) des unter Beispiel 8a) hergestellten Manganporphyrins mit 444 mg (1,1 mmol) Diethylentriaminpentaessigsäure-ethylester-monoanhydrid (Beispiel 5a) umgesetzt. Das gebildete Konjugat wird durch Chromatographie an Kieselgel RP 18 gereinigt. Die vereinigten Lösungen werden im Vakuum zur Trockne eingeeengt, der Rückstand in Wasser aufgenommen und der Gefriertrocknung unterworfen. Die Titelverbindung wird als Schaum erhalten.

40 Ausbeute: 1,274 g (86,4% der Theorie)

Der Manganengehalt wird durch AAS bestimmt.

Ber.:	C 53,78	H 3,49	Mn 3,73	N 8,55	Na 10,92	O 19,54
45 Gef.:	C 53,77	H 3,52	Mn 3,71	N 8,50	Na 10,87	

c)

50 Mangan(III)-[5-[4-(1-carboxylato-10-oxo-2,5,8-tris-(carboxylatomethyl)-2,5,8,11-tetraazatridecylcarbamoyl)-phenyl]-10,15,20-tris-(4-carboxylatophenyl)porphyrin]-acetat, Gadolinium-Komplex, Tetranatriumsalz

In ein Gemisch aus 45 ml Eisessig und 5 ml Wasser werden 164 mg (2 mmol) wasserfreies Natriumacetat gegeben und man erwärmt auf 80°C. Dann gibt man 725 mg (0,5 mmol) des unter 7c) hergestellten Gadoliniumkomplexes sowie 490 mg (2 mmol) Mangan(II)-acetat-tetrahydrat zu und rührt unter Lichtausschluß bei 80-90°C bis im Dünnschichtchromatogramm kein Ausgangsmaterial mehr nachweisbar ist. Die Lösung wird nach dem Abkühlen im Vakuum zur Trockne eingeeengt und der Rückstand in Wasser aufgenommen. Die Titelverbindung wird nach Chromatographie an Kieselgel RP gereinigt. Das Produkt wird durch Gefriertrocknung der wäßrigen Lösung erhalten.

55 Ausbeute: 615 mg (78,7% der Theorie)

60 Mangan und Gadolinium werden mit dem Plasma Quad der Firma VG Instruments/England bestimmt.

Analyse:

Ber.:	C 50,74	H 3,29	Gd 10,07	Mn 3,52	N 8,07	Na 5,89	O 18,43
Gef.:	C 50,79	H 3,32	Gd 10,01	Mn 3,50	N 8,03	Na 5,86	

5

Alternativer Weg der Herstellung von (c)

α) In 100 ml destilliertem Wasser werden 992,9 mg (1 mmol) des unter Beispiel 8a) hergestellten Manganporphyrins gelöst und es wird ein pH-Wert von 9,0 eingestellt. Man kühlt auf 5°C und gibt zu der gerührten Lösung anteilweise 444 mg (1,1 mmol) Diethylentriamin-pentaessigsäure-ethylester-monoanhydrid (Beispiel 5a), wobei durch Zugabe von Natronlauge der pH-Wert zwischen 7,5 und 8,5 gehalten wird. Nach beendeter Zugabe wird ein pH-Wert von 10 eingestellt und die Lösung 2 Stunden gerührt. Dann wird ein pH-Wert von 7,5 eingestellt, man gibt anteilweise 515 mg (1,1 mmol) Gadoliniumacetat Tetrahydrat zu und rührt über Nacht bei Raumtemperatur. Den pH-Wert stellt man dann auf 8 und reinigt durch Säulenchromatographie an Kieselgel RP. Die Titelverbindung erhält man durch Gefriertrocknung der wäßrigen Lösung.

10

15

Ausbeute: 1131 mg (72,4% der Theorie)

Analyse:

Ber.:	C 50,74	H 3,29	Gd 10,07	Mn 3,52	N 8,07	Na 5,89	O 18,43
Gef.:	C 50,68	H 3,34	Gd 10,00	Mn 3,49	N 8,01	Na 5,82	

20

BEISPIEL 9

25

5-[4-[1-carboxylato-10-oxo-2,5,8-tris(carboxylatomethyl)-2,5,8,11-tetraazatridecylcarbamoyl]-phenyl]-10,15,20-tris(4-carboxylatophenyl)-porphyrin Dysprosiumkomplex, Tetranatriumsalz

a)

30

5-[4-[1-carboxylato-10-oxo-2,5,8-tris(carboxylatomethyl)-2,5,8,11-tetraazatridecylcarbamoyl]-phenyl]-10,15,20-tris(4-carboxylatophenyl)-porphyrin Heptanatriumsalz

In 100 ml destilliertem Wasser werden 939 mg (1 mmol) der in Beispiel 7b) hergestellten Aminoverbindung gelöst. Durch Zugabe von Natronlauge stellt man einen pH-Wert von 9,0 ein und kühlt auf 5°C. Dann gibt man anteilweise unter Rühren 444 mg (1,1 mmol) Diethylentriamin-pentaessigsäure-ethylestermonoanhydrid (Beispiel 5a) dazu, wobei durch Zugabe von Natronlauge der pH-Wert zwischen 7,5 und 8,5 gehalten wird. Nach beendeter Zugabe wird der pH-Wert auf 10 eingestellt und man läßt über Nacht rühren. Die Lösung wird der Säulenchromatographie an Kieselgel RP 18 unterworfen und das Produkt mit Methanol eluiert. Man engt im Vakuum zur Trockne ein, nimmt den Rückstand in Wasser auf und gewinnt die Titelverbindung durch Gefriertrocknung.

35

40

Ausbeute: 1,186 g (87,1% der Theorie)

Analyse:

Ber.:	C 56,44	H 3,70	N 9,25	Na 11,81	O 18,79
Gef.:	C 56,28	H 3,83	N 9,20	Na 11,70	

45

b)

50

5-[4-[1-carboxylato-10-oxo-2,5,8-tris(carboxylatomethyl)-2,5,8,11-tetraazatridecylcarbamoyl]-phenyl]-10,15,20-tris(4-carboxylatophenyl)-porphyrin Dysprosiumkomplex, Tetranatriumsalz

In 100 ml destilliertem Wasser werden 1,362 g (1 mmol) des unter Beispiel 9a) hergestellten Komplexbildners gelöst. Zu dieser Lösung gibt man 411,64 mg (1 mmol) Dysprosiumacetat Tetrahydrat anteilweise unter Rühren, wobei der pH-Wert zwischen 7-8 durch Zugabe von Natronlauge gehalten wird. Man läßt über Nacht nachrühren und reinigt durch Säulenchromatographie an Kieselgel RP 18. Die produkthaltigen Fraktionen werden vereinigt und im Vakuum zur Trockne eingengt. Den Rückstand nimmt man in Wasser auf und unterwirft ihn der Gefriertrocknung. Die Titelverbindung wird als Schaum erhalten.

55

Ausbeute: 1,221 g (83,9% der Theorie)

Der Dysprosiumgehalt wird mit dem Plasma Quad der Firma VG-Instruments/England bestimmt.

60

65

Analyse:

Ber.:	C 52,81	H 3,46	Dy 11,16	N 8,66	Na 6,32	O 12,59
Gef.:	C 52,86	H 3,42	Dy 11,12	N 8,63	Na 6,29	

5

BEISPIEL 10

meso-Tetrakis[4-[1-carboxylato-2,5,8-tris(carboxylatomethyl)-2,5,8,-triazanonylcarbonylamino]-phenyl]-porphyrin, Ytterbiumkomplex, Tetranatriumsalz

a)
meso-Tetrakis[4-[1-carboxylato-2,5,8-tris(carboxylatomethyl)-2,5,8,-triazanonylcarbonylamino]-phenyl]-porphyrin, Hexadecanatriumsalz

15 Eine Lösung von 820,6 mg (1 mmol) meso-Tetra-(4-aminophenyl)-porphyrin Tetrahydrochlorid (A.S. Semeikin et al., C.A. 105, 1986, 133611h) in einem Gemisch aus 75 ml Dioxan und 75 ml destilliertem Wasser wird mit Natronlauge auf einen pH-Wert von 9 eingestellt. Die Lösung wird auf 5° C gekühlt und unter Rühren werden teilweise 2,42 g (6 mmol) Diethylentriamin-pentaessigsäure-ethylester-monoanhydrid (Beispiel 5a) zugegeben, wobei der pH-Wert zwischen 8-9 gehalten wird. Man rührt nach beendeter Zugabe noch 30

20 Minuten nach. Dann stellt man einen pH-Wert von 10 ein und läßt über Nacht rühren. Die Lösung wird der Säulenchromatographie an Kieselgel RP 18 unterworfen und das Produkt mit Methanol eluiert. Die Lösung

engt man im Vakuum zur Trockne ein, nimmt den Rückstand in Wasser auf und gewinnt die Titelverbindung durch Gefriertrocknung.

Ausbeute: 1,754 g (69,4% der Theorie)

25

Analyse:

Ber.:	C 47,51	H 4,07	N 11,08	Na 14,55	O 22,79
Gef.:	C 47,40	H 4,12	N 11,00	Na 14,59	

30

b) meso-Tetrakis[4-[1-carboxylato-2,5,8-tris(carboxylatomethyl)-2,5,8,-triazanonylcarbonylamino]-phenyl]-porphyrin, Ytterbiumkomplex, Tetranatriumsalz

In 100 ml destilliertem Wasser werden 1,264 g (0,5 mmol) des unter Beispiel 10a) hergestellten Komplexbildners gelöst und unter Rühren teilweise mit 844,5 mg (2 mmol) Ytterbiumacetat Tetrahydrat versetzt, wobei der pH-Wert zwischen 7-7,5 durch Zugabe von Natronlauge gehalten wird. Man läßt über Nacht nachrühren und unterwirft die Lösung der Säulenchromatographie an Kieselgel RP 18. Die produkthaltigen Fraktionen werden vereinigt, im Vakuum eingengt und der Rückstand in Wasser gelöst. Die Titelverbindung gewinnt man durch Gefriertrocknung.

40 Ausbeute: 2,609 g (88,6% der Theorie)

Der Metallgehalt wird mit dem Plasma Quad der Firma VG/England bestimmt.

Analyse:

45 Ber.:	C 40,80	H 3,49	Yb 23,51	N 9,51	Na 3,12	O 19,56
Gef.:	C 40,76	H 3,52	Yb 23,48	N 9,47	Na 3,10	

BEISPIEL 11

50

5-[4- <3-[4- { 1-carboxylato-2,5-bis(carboxylatomethyl)-6- { N,N-bis(carboxylatomethyl)-aminomethyl } -2,5-diazaheptyl } -phenyl]-thioureidoethylcarbonyl > -phenyl]-10,15,20-tris(4-carboxylatophenyl)-porphyrin Gadoliniumkomplex, Pentanatriumsalz

939,2 mg (1 mmol) des unter Beispiel 7b) hergestellten Amins werden in 50 ml destilliertem Wasser gelöst. Es wird ein pH- Wert von 9 eingestellt. Zu dieser Lösung gibt man teilweise 594,6 mg (1,1 mmol) 3,6,9-Triaza-3,6,9-tris(carboxymethyl)-5-(p-isothiocyanatobenzyl)-undecandisäure (O. Gansow et al., Inorg. Chem. 25,2772,1986), wobei der pH-Wert durch Zugabe von Natronlauge aufrechterhalten wird. Man läßt bei Raumtemperatur über Nacht rühren. Dann stellt man einen pH-Wert von 7,5 ein und versetzt teilweise mit 447,1 mg (1,1 mmol) Gadoliniumacetat Tetrahydrat, wobei der pH-Wert durch Zugabe von Natronlauge konstant gehalten wird. Man läßt 2 Stunden nachrühren und unterwirft dann der Säulenchromatographie an Kieselgel RP 18. Die Titelverbindung wird durch Gefriertrocknung der wäßrigen Lösung erhalten.

Ausbeute: 1,027 g (62,7% der Theorie)

65

Analyse:

Ber.:	C 52,81	H 3,45	Gd 9,60	N 8,55	Na 7,02	O 16,61	S 1,96
Gef.:	C 52,76	H 3,50	Gd 9,56	N 8,49	Na 7,00		S 1,93

5

BEISPIEL 12

5-[4-[4,7,10-tris(carboxylatomethyl)-1,4,7,10-tetraazacyclododecan-1-ylmethylcarbonylaminoethylcarbonyl]-phenyl]-10,15,20-tris(4-carboxylatophenyl)-porphyrin, Gadoliniumkomplex, Trinatriumsalz

10

In 100 ml Dimethylformamid werden 444,9 mg (1,1 mmol) 1,4,7,10-Tetrakis(carboxymethyl)-1,4,7,10-tetraazacyclododecan (H. Stetter et al., Tetrahedron 37, 767, 1981) und 445,2 mg (4,4 mmol) Triethylamin gegeben. Unter Feuchtigkeitsausschluß wird auf -12°C gekühlt und unter Rühren werden 150,2 mg (1,1 mmol) Chlorameisensäureisobutylester so zugetropft, daß die Temperatur -10°C nicht übersteigt. Nach 30 Minuten tropft man das Gemisch von 939,2 mg (1 mmol) des unter 7b) hergestellten Amins und 607,1 mg (6 mmol) Triethylamin in 25 ml Dimethylformamid so zu, daß die Temperatur -10°C nicht übersteigt. Man rührt 2 Stunden bei der tiefen Temperatur und läßt dann langsam auf Raumtemperatur kommen. Man rührt über Nacht nach, engt im Vakuum zur Trockne ein und stellt mit Natronlauge alkalisch. Nach Einengen nimmt man den Rückstand in 100 ml destilliertem Wasser auf, stellt einen pH-Wert von 7,5 ein und versetzt teilweise unter Rühren mit 447,1 mg (1,1 mmol) Gadoliniumacetat Tetrahydrat. Man läßt über Nacht bei Raumtemperatur rühren und reinigt das Produkt durch Chromatographie an Kieselgel RP 18. Die Titelverbindung wird durch Gefriertrocknung der wäßrigen Lösung als Schaum erhalten.

15

20

Ausbeute: 988,8 mg (67,2% der Theorie)

Analyse:

25

Ber.:	C 53,87	H 3,84	Gd 10,89	N 9,52	Na 4,69	O 17,40
Gef.:	C 53,81	H 3,91	Gd 10,81	N 9,47	Na 4,63	

30

BEISPIEL 13

Mangan(III)- ζ 5-<4-[4,7,10-tris(carboxylatomethyl)-1,4,7,10-tetraazacyclododecan-1-ylcarbonyl]-phenyl>-10,15,20-tris(4-carboxylatophenyl)-porphyrin}-acetat Hexanatriumsalz

35

In Analogie zu Beispiel 12 setzt man in 100 ml Dimethylformamid 1,806 g (2 mmol) Mangan(III)-[meso-tetra-(4-carboxyphenyl)-porphyrin]-acetat, das nach A. Harriman und G. Porter, J. Chem. Soc. Faraday Trans. II 75 (1979) 1532 erhalten wurde, mit 111,3 mg (1,1 mmol) Triethylamin und 150,3 mg (1,1 mmol) Chlorameisensäureisobutylester zum gemischten Anhydrid um. Dann tropft man -wobei die Temperatur -10°C nicht überschreitet- das Gemisch von 342,4 mg (1 mmol) 1,4,7-Tris(carboxymethyl)-1,4,7,10-tetraazacyclododecan (Europäische Patentanmeldung Publikation Nr. 0232751) und 306,6 mg (3 mmol) Triethylamin in 25 ml Dimethylformamid unter Rühren zu. Man rührt 2 Stunden bei der tiefen Temperatur und läßt dann langsam auf Raumtemperatur kommen. Man rührt über Nacht nach, überführt, wie in Beispiel 12 beschrieben, in das Natriumsalz und reinigt das Produkt durch Chromatographie an Kieselgel RP 18. Die Titelverbindung wird durch Gefriertrocknung der wäßrigen Lösung erhalten.

40

45

Ausbeute: 935,04 mg (68,6% der Theorie)

Analyse:

Ber.:	C 56,40	H 3,62	Mn 4,03	N 8,22	Na 10,12	O 17,61
Gef.:	C 56,20	H 3,70	Mn 4,01	N 8,16	Na 10,17	

50

BEISPIEL 14

5,10,15-Tris[4-[1-carboxylato-10-oxo-2,5,8-tris(carboxylatomethyl)-2,5,8,11-tetraazatridecylcarbonyl]-phenyl]-20-(4-carboxylatophenyl)-porphyrin, Gadoliniumkomplex, Tetranatriumsalz

55

a) 5,10,15-Tris[4-[2-(t-butyloxycarbonylamino)-ethylcarbonyl]-phenyl]-20-(4-carboxylatophenyl)-porphyrin, Natriumsalz und meso-Tetrakis[4-[2-(t-butyloxycarbonylamino)-ethylcarbonyl]-phenyl]-porphyrin

In 400 ml Dimethylformamid werden 4,74 g (6 mmol) meso-Tetra(4-carboxyphenyl)-porphyrin gelöst und mit 2,757 g (18 mmol) Hydroxybenztriazolhydrat, 2,884 g (18 mmol) N-t-Butyloxycarbonylethylendiamin und 3,714 g (18 mmol) Dicyclohexylcarbodiimid versetzt und in Analogie zu Beispiel 7a) umgesetzt und aufgearbeitet. Das Rohprodukt wird durch Säulenchromatographie an Kieselgel gereinigt. Als Elutionsmittel dient Isopropanol. Aus dem Vorlauf wird durch Einengen im Vakuum das Tetrasubstitutionsprodukt und aus den polareren Fraktionen das Trisubstitutionsprodukt gewonnen:

60

65

meso-Tetrakis[4-[2-(t-butyloxycarbonylamino)-ethylcarbamoyl]-phenyl]-porphyrin
Ausbeute: 1,819 g (26,7% der Theorie)

5 Analyse:

Ber.:	C 71,32	H 4,92	N 11,09	O 12,67
Gef.:	C 71,24	H 4,99	N 11,02	

10

5,10,15-Tris[4-[2-(t-butyloxycarbonylamino)-ethylcarbamoyl]phenyl]-20-(4-carboxylatophenyl)-porphyrin, Natriumsalz
Ausbeute: 3,914 g (48,7% der Theorie)

15 Analyse:

Ber.:	C 69,95	H 4,74	N 10,46	Na 1,72	O 13,14
Gef.:	C 70,01	H 4,81	N 10,49	Na 1,70	

20

b) 5,10,15-Tris[4-[1-carboxylato-10-oxo-2,5,8-tris(carboxylatomethyl)-2,5,8,11-tetraazatridecylcarbamoyl]-phenyl]-20-(4-carboxylatophenyl)-porphyrin, Gadoliniumkomplex, Tetranatriumsalz

In 50 ml 2 molarer Salzsäure in Eisessig werden 1,339g (1 mmol) des unter Beispiel 14a) hergestellten Trisamids gelöst und bei Raumtemperatur 2 Stunden belassen. Man engt im Vakuum zur Trockne ein, destilliert Reste von Essigsäure azeotrop mit destilliertem Wasser ab und nimmt den Rückstand in 100 ml Wasser auf. Man stellt mit Natronlauge einen pH-Wert von 9 ein, kühlt auf 0°C und versetzt teilweise mit 1,331 g (3,3 mmol) DTPA-Monoanhydrid (Beispiel 5a), wobei der pH-Wert durch Zugabe von Natronlauge konstant gehalten wird. Man läßt eine Stunde nachrühren, bringt dann auf einen pH-Wert von 10 und läßt über Nacht stehen. Dann senkt man durch Zugabe von Salzsäure den pH-Wert auf 7,5 ab und gibt teilweise 1,341 g (3,3 mmol) Gadoliniumacetat Tetrahydrat hinzu. Man läßt über Nacht nachrühren und reinigt den Komplex durch Säulenchromatographie an Kieselgel RP 18. Die Titelverbindung wird mit Methanol/Ammoniak eluiert. Man engt die Produkthaltigen Fraktionen im Vakuum zur Trockne ein, nimmt in Wasser auf und gewinnt die Titelverbindung durch Gefriertrocknung.
Ausbeute: 1,857 g (71,6% der Theorie)

Analyse:

Ber.:	C 44,46	H 3,81	Gd 18,19	N 10,26	Na 3,55	O 19,74
Gef.:	C 44,40	H 3,87	Gd 18,09	N 10,19	Na 3,50	

40

BEISPIEL 15

45 meso-Tetrakis[4-[1-carboxylato-10-oxo-2,5,8-tris(carboxylatomethyl)-2,5,8,11-tetraazatridecylcarbamoyl]-phenyl]-porphyrin, Gadoliniumkomplex, Tetranatriumsalz

Unter den Bedingungen des Beispiels 14b) werden 757,8 mg (0,5 mmol) des unter 14a) hergestellten Tetramids in 40 ml 2 molarer Salzsäure in Eisessig gespalten und dann in 100 ml destilliertem Wasser mit 1,008 mg (2,5 mmol) DTPA-Monoanhydrid (Beispiel 5a) und danach mit 1,016 g (2,5 mmol) Gadoliniumacetat zum Gadolinium-Komplex umgesetzt. Die Titelverbindung wird durch Gefriertrocknung erhalten.
Ausbeute: 1,174 g (74,3% der Theorie)

Analyse:

Ber.:	C 42,55	H 3,76	Gd 19,90	N 10,63	Na 2,91	O 20,24
Gef.:	C 42,60	H 3,81	Gd 19,89	N 10,58	Na 2,87	

55

BEISPIEL 16

60

Mangan(III)-[meso-tetrakis[4-(1-carboxylato-10-oxo-2,5,8-tris(carboxylatomethyl)-2,5,8,11-tetraazatridecylcarbamoyl)-phenyl]-porphyrin]-acetat, Gadoliniumkomplex, Tetranatriumsalz

Unter den Bedingungen des Beispiels 8c) werden 1,581 g (0,5 mmol) des nach Beispiel 15 hergestellten Gadoliniumkomplexes in einem Gemisch aus 63 ml Eisessig und 7 ml Wasser mit 656,2 mg (8 mmol) wasserfreiem Natriumacetat und 1,961 g (8 mmol) Mangan(II)-acetat Tetrahydrat umgesetzt. Man arbeitet in

65

analoger Weise ab und gewinnt die Titelverbindung durch Gefriertrocknung.
Ausbeute: 1,311 g (80% der Theorie)

Analyse:

Ber.:	C 41,83	H 3,66	Gd 19,22	Mn 1,68	N 10,27	Na 2,81	O 20,53
Gef.:	C 41,78	H 3,71	Gd 19,19	Mn 1,67	N 10,25	Na 2,77	

5

BEISPIEL 17

10

Mangan(III)-[5,10,15,20-tetrakis-(4-methoxy-3-sulfonatophenyl)-porphyrin]-acetat, Tetranatriumsalz

a) 5,10,15,20-Tetrakis-(4-methoxy-3-sulfonatophenyl)-porphyrin, Tetranatriumsalz

In 35 ml konzentrierter Schwefelsäure werden 1,27 g (1,7 mmol) meso-Tetra(4-methoxyphenyl)-porphyrin (Aldrich Chemie GmbH, D-7924 Steinheim) gelöst und 2 Stunden auf 100°C erwärmt. Man gießt dann auf Eiswasser und bringt mit 40%iger Natronlauge auf einen pH-Wert von 9,5. Die Lösung wird zur Trockne eingengt. Der Rückstand wird mehrfach mit Methanol ausgekocht. Die vereinigten Lösungen werden in Vakuum zur Trockne eingengt.

15

Ausbeute: 1,43 g (73,6% der Theorie)

20

Analyse:

Ber.:	C 50,44	H 2,99	N 4,90	S 11,22
Gef.:	C 50,03	H 3,06	N 4,63	S 10,88

25

b) Mangan(III)-[5,10,15,20-tetrakis-(4-methoxy-3-sulfonatophenyl)-porphyrin]acetat, Tetranatriumsalz

In 70 ml Dimethylformamid werden 121 mg (1,48 mmol) wasserfreies Natriumacetat gegeben und man erhitzt auf 150°C. Dann werden 1,28 g (1,1, mmol) des 5,10,15,20-Tetrakis-(4-methoxy-3-sulfonatophenyl)-porphyrins, Tetranatriumsalz und schließlich 882 mg (3,6 mmol) Mangan(II)-acetat Tetrahydrat zugegeben und eine Stunde am Rückfluß unter Rühren erhitzt. Da das Dünnschichtchromatogramm noch Ausgangsmaterial zeigt, werden noch anteilweise 760 mg (3,10 mmol) Manganacetat und 255 mg (3,1 mmol) Natriumacetat zugegeben. Insgesamt wird 10 Stunden erhitzt, bis das Ausgangsmaterial verschwunden ist, und in dem Dünnschichtchromatogramm nur der Mangankomplex nachzuweisen ist. Das Lösungsmittel wird im Vakuum abgezogen, der Rückstand mit Wasser aufgenommen, mit Natronlauge auf einen pH-Wert von 9 gebracht und zentrifugiert. Der Überstand wird abgetrennt. Den Niederschlag versetzt man mit Wasser und zentrifugiert erneut. Die Überstände werden vereinigt, eingengt und der Säulenchromatographie an Kieselgel RP 18 unterworfen. Nach einem Vorlauf mit Wasser wird das Produkt mit Methanol eluiert. Die Lösung wird im Vakuum eingengt, der Rückstand dann in destilliertem Wasser gelöst und der Gefriertrocknung unterworfen. Das Produkt erhält man als grünen Schaum

30

35

40

Ausbeute: 1,082 g (78,4% der Theorie)

Analyse:

Ber.:	C 47,85	H 2,81	Mn 4,38	N 4,46	Na 7,38	O 22,95	S 10,22
Gef.:	C 47,81	H 2,84	Mn 4,36	N 4,42	Na 7,30		S 10,19

45

Der Mangangehalt wird durch AAS bestimmt.

50

BEISPIEL 18

Mangan(III)-[5,10,15,20-tetrakis-(4-fluoro-3-sulfonatophenyl)-porphyrin]-acetat Tetranatriumsalz

a) 5,10,15,20-Tetrakis-(4-fluoro-3-sulfonatophenyl)-porphyrin, Tetranatriumsalz

55

In 30 ml konzentrierter Schwefelsäure werden 1,373 g (2 mmol) meso-Tetra(4-fluorophenyl)-porphyrin (J.B. Kim et al, J. Amer. Chem. Soc. 94,3986, 1972) gelöst und 5 Stunden auf 100°C erwärmt. Dann gießt man auf 500 ml Eiswasser, stellt mit 40%iger Natronlauge einen pH-Wert von 7 ein und engt im Vakuum zur Trockne ein. Der Rückstand wird in Wasser aufgenommen und über Kieselgel RP 18 chromatographiert. Die Titelverbindung wird durch Gefriertrocknung der wäßrigen Lösung als Schaum gewonnen

60

Ausbeute: 1,736 g (79,2% der Theorie)

65

Analyse:

Ber.:	C 48,23	H 2,02	F 6,93	N 5,20	Na 8,39	O 17,52	S 11,70
Gef.:	C 48,27	H 2,08	F 6,88	N 5,16	Na 8,41		S 11,65

5

b) Mangan(III)-[5,10,15,20-tetrakis-(4-fluoro-3-sulfonatophenyl)-porphyrin]acetat, Tetranatriumsalz

In Analogie zu Beispiel 17b) werden 1,644 g (1,5 mmol) der unter a) dargestellten Sulfonsäure mit insgesamt 554 mg (6,75 mmol) wasserfreiem Natriumacetat und 2,48 g (10,12 mmol) Mangan(II)-acetat Tetrahydrat in 80 ml Dimethylformamid umgesetzt. Man arbeitet wie unter 17b) beschrieben auf und reinigt durch Säulenchromatographie an Kieselgel RP 18. Die Titelverbindung wird als Schaum erhalten. Ausbeute: 1,410 g (77,9% der Theorie)

10

Analyse:

15

Ber.:	C 45,78	H 1,92	F 6,30	Mn 4,55	N 4,64	Na 7,62	S 10,63	O 18,56
Gef.:	C 45,73	H 1,96	F 6,25	Mn 4,52	N 4,68	Na 7,66	S 10,59	

BEISPIEL 19

20

Mangan(III)-[5,10,15,20-tetrakis-(4-fluoro-3-carboxylatophenyl)-porphyrin]-acetat, Tetranatriumsalz

a) meso-Tetrakis(4-fluoro-3-trifluormethyl)-porphyrin

25

Unter den Bedingungen von Beispiel 4a) werden in 500 ml Propionsäure 9,61 g (50 mmol) 4-Fluor-3-trifluormethyl-benzaldehyd mit 3,5 ml (50 mmol) Pyrrol umgesetzt. Man erhält die Titelverbindung als dunkles Pulver.

Ausbeute: 3,039 g (31,7% der Theorie)

30

Analyse:

Ber.:	C 60,14	H 2,31	F 31,71	N 5,84
Gef.:	C 60,08	H 2,36	F 31,66	N 5,80

35

b) meso-Tetrakis-(4-fluoro-3-carboxylatophenyl)-porphyrin, Tetranatriumsalz

In Analogie zu Beispiel 4b) werden 959 mg (1 mmol) des unter 19a) hergestellten Porphyrins in 25 ml konzentrierter Schwefelsäure umgesetzt. Aufarbeitung und Reinigung erfolgen in analoger Weise. Man erhält die Titelverbindung durch Gefriertrocknung der wäßrigen Lösung als grünes Pulver.

40

Ausbeute: 787,2 mg (82,8% der Theorie)

Analyse:

45

Ber.:	C 60,64	H 2,33	F 7,99	N 5,89	Na 9,67	O 13,46
Gef.:	C 60,60	H 2,36	F 7,94	N 5,85	Na 9,61	

c) Mangan(III)-[5,10,15,20-tetrakis-(4-fluoro-3-sulfonatophenyl)-porphyrin]-acetat, Tetranatriumsalz

50

In Analogie zu Beispiel 17b) werden 475,3 mg (0,5 mmol) des unter 19b) hergestellten Porphyrins mit insgesamt 189 mg (2,3 mmol) wasserfreiem Natriumacetat und 1,225 g (5 mmol) Mangan(II)-acetat Tetrahydrat in 50 ml Dimethylformamid umgesetzt. Man arbeitet wie beschrieben auf und reinigt durch Säulenchromatographie an Kieselgel RP 18. Die Titelverbindung wird durch Gefriertrocknung der wäßrigen Lösung erhalten.

Ausbeute: 424,5 mg (79,9% der Theorie)

55

Analyse:

Ber.:	C 56,52	H 2,18	F 7,15	Mn 5,17	N 5,27	Na 8,65	O 15,06
Gef.:	C 56,50	H 2,16	F 7,11	Mn 5,13	N 5,23	Na 8,61	

60

BEISPIEL 20

65

Mangan(III)-[5,10,15,20-tetrakis-(3,5-dicarboxylatophenyl)-porphyrin]-acetat Octanatriumsalz

a) meso-Tetrakis-[3,5-bis(trifluormethyl)-phenyl]-porphyrin

Unter den Bedingungen des Beispiels 4a) werden 3,5 ml (50 mmol) Pyrrol mit 12,11 g (50 mmol) 3,5-Bis(trifluormethyl)-benzaldehyd in 500 ml Propionsäure umgesetzt. Man erhält das Porphyrin als dunkles Pulver.

Ausbeute: 6,628 g (28,6% der Theorie)

Analyse:

Ber.:	C 53,90	H 1,91	F 39,35	N 4,84
Gef.:	C 53,83	H 1,94	F 39,30	N 4,86

b) meso-Tetrakis-[3,5-dicarboxylatophenyl]-porphyrin, Octanatriumsalz

In 30 ml konzentrierter Schwefelsäure werden 1,159 g (1 mmol) des unter 20a) hergestellten Porphyrins gelöst und 4 Stunden auf 100°C erwärmt. Dann kühlt man ab, gießt auf 500 ml Eiswasser, stellt mit 40%iger Natronlauge einen pH-Wert von 7 ein, engt im Vakuum zur Trockne ein und nimmt den Rückstand in Wasser auf. Man chromatographiert an Kieselgel RP 18. Die Titelverbindung wird durch Gefriertrocknung der wäßrigen Lösung gewonnen.

Ausbeute: 963,3 mg (84,3% der Theorie)

Analyse:

Ber.:	C 54,66	H 1,94	N 4,90	Na 16,10	O 22,40
Gef.:	C 54,60	H 2,00	N 4,86	Na 16,15	

c) Mangan(III)-[5,10,15,20-tetrakis-(3,5-dicarboxylatophenyl)-porphyrin]-acetat Octanatriumsalz

In Analogie zu Beispiel 17b) werden 1,143 g (1 mmol) des unter 20b) hergestellten Porphyrins mit insgesamt 377 mg (4,6 mmol) wasserfreiem Natriumacetat und 2,451 g (10 mmol) Mangan(II)-acetat Tetrahydrat in 60 ml Dimethylformamid umgesetzt. Man arbeitet wie beschrieben auf, reinigt das Produkt durch Säulenchromatographie an Kieselgel RP 18 und erhält die Titelverbindung nach Gefriertrocknung als Schaum.

Ausbeute: 1,013 g (80,7% der Theorie)

Analyse:

Ber.:	C 51,70	H 1,85	Mn 4,38	N 4,47	Na 14,66	O 22,95
Gef.:	C 51,66	H 1,89	Mn 4,35	N 4,43	Na 14,61	

BEISPIEL 21

meso-Tetrakis-[3-[1-carboxylato-2,5,8-tris-(carboxylatomethyl)-2,5,8-triazanonylcarbonylamino]-4-methylphenyl]-porphyrin, Gadoliniumkomplex, Tetranatriumsalz

a) meso-Tetrakis-(4-methyl-3-nitrophenyl)-porphyrin]

In 50 ml konzentrierter Schwefelsäure werden 1,342 g (2 mmol) 5,10,15,20-(4-Methylphenyl)-porphyrin (A.S. Semeikin et al., Klim. Geterotsikl. Soedin. 1986, 6, 798) gelöst. Zu der auf 0°C gekühlten Lösung werden unter Rühren 864 mg (9,6 mmol) 70%ige Salpetersäure so zugetropft, daß die Temperatur gehalten wird. Man läßt 2 Stunden bei 0°C und dann weitere 2 Stunden bei Raumtemperatur rühren. Dann gießt man auf 500 ml Eiswasser, neutralisiert mit Natronlauge und filtriert den Feststoff ab. Man wäscht mit Wasser, trocknet im Vakuum und erhält so die Titelverbindung als dunkles Pulver.

Ausbeute: 1,152 g (67,7% der Theorie)

Analyse:

Ber.:	C 67,76	H 4,03	N 13,17	O 15,04
Gef.:	C 67,72	H 4,08	N 13,13	

b) meso-Tetrakis-[3-amino-4-methylporphyrin]

In 300 ml konzentrierter Salzsäure werden 5,352 g (6,29 mmol) der unter 21a) hergestellten Nitroverbindung suspendiert und auf 70-80°C erwärmt. Unter Rühren werden nun innerhalb von 30 Minuten 30,0 g (133 mmol) Zinn(II)-chlorid Dihydrat zugegeben. Man läßt abkühlen, versetzt mit 300 ml Wasser, zentrifugiert den

Niederschlag ab, wäscht mit halbkonzentrierter Salzsäure nach, löst den Niederschlag in 2 Liter Wasser, filtriert und neutralisiert die grüne Lösung mit Ammoniak. Der ausgefallene Feststoff wird mit Wasser gewaschen. Man löst den Feststoff in Ethanol und reinigt durch Säulenchromatographie an Kieselgel. Als Elutionsmittel dient Dioxan/wäßriger Ammoniak. Die produktthaltigen Fraktionen werden im Vakuum zur Trockne eingeeengt, in Ethanol aufgenommen, filtriert und erneut zur Trockne eingeeengt. Man erhält die

Titelverbindung als Schaum.
Ausbeute: 3,168 g (68,9% der Theorie)

Analyse:

Ber.:	C 78,88	H 5,79	N 15,35
Gef.:	C 78,80	H 5,86	N 15,30

c)
meso-Tetrakis-[3-[1-carboxylato-2,5,8-tris-(carboxylatomethyl)-2,5,8-triazanonylcarbonylamino]-4-methylphenyl]-porphyrin, Gadoliniumkomplex, Tetranatriumsalz

In Analogie zur Vorschrift für Beispiel 5b) werden 730,9 mg (1 mmol) der unter 21b) hergestellten Tetraaminoverbindung in einem Gemisch aus 75 ml Dioxan und 95 ml destilliertem Wasser gelöst und mit 2,42 g (6 mmol) DTPA-Monoanhydrid (Beispiel 5a) umgesetzt. Der so erhaltene Komplexbildner wird mit 2,88 g (6 mmol) Gadoliniumacetat Tetrahydrat in den Gadoliniumkomplex überführt. Aufarbeitung und Reinigung erfolgen wie in Beispiel 5 beschrieben. Die Titelverbindung wird durch Gefriertrocknung der wäßrigen Lösung gewonnen.

Ausbeute: 1,686 g (57,4% der Theorie)

Analyse:

Ber.:	C 42,53	H 3,78	Gd 21,42	N 9,54	Na 3,13	O 19,61
Gef.:	C 42,48	H 3,82	Gd 21,36	N 9,50	Na 3,09	

BEISPIEL 22

Mangan(III)-[meso-tetrakis <3-(1-carboxylato-2,5,8-tris-(carboxylatomethyl)-2,5,8-triaazanonylcarbonylmethyl)-4-methylphenyl>-porphyrin]-acetat, Gadoliniumkomplex, Tetranatriumsalz

In Analogie zu Beispiel 6 werden 1,469 g (0,5 mmol) des unter 21c) hergestellten Gadoliniumkomplexes in einem Gemisch aus 60 ml Eisessig und 6 ml destilliertem Wasser mit 205,1 mg (2,5 mmol) wasserfreiem Natriumacetat und 612,7 mg (2,5 mmol) Mangan(II)-acetat Tetrahydrat umgesetzt und aufgearbeitet. Nach Gefriertrocknung der wäßrigen Lösung erhält man die Titelverbindung als Schaum.

Ausbeute: 1,262 g (82,8% der Theorie)

Analyse:

Ber.:	C 41,76	H 3,67	Gd 20,63	M 1,80	N 9,19	Na 3,02	O 19,94
Gef.:	C 41,70	H 3,73	Gd 20,58	M 1,79	N 9,13	Na 2,99	

BEISPIEL 23

Mangan(III)-[5- { 4-[5- <43-methoxy-tritetracontakis-(ethylenoxy) >-4-oxo-3-azapentylcarbonyl]-phenyl } -10,15,20-tris-(carboxylatophenyl)-porphyrin]-acetat, Trinatriumsalz

a) 2- <43-Methoxy-tritetracontakis-(ethylenoxy) >-essigsäure-t-butylester

In 400 ml trockenem Benzol werden 19 g (10 mmol) Monomethoxypolyethylenglykol (Herstellung nach Synthesis 1979, 123) (Molekulargewicht 1900 D) gelöst und mit 800 mg (20 mmol) gepulverter Natronlauge versetzt. Man läßt 30 Minuten bei Raumtemperatur rühren, erwärmt dann auf 45°C und tropft innerhalb von 2 Stunden 1,95 ml (12 mmol) Bromessigsäure-t-butylester in 20 ml Benzol dazu. Man rührt 3 Stunden bei 45°C und eine Stunde bei 60°C nach. Dann läßt man abkühlen, saugt vom Feststoff ab und wäscht mit je 50 ml Benzol zweimal nach. Das Lösungsmittel wird im Vakuum abgezogen, der Rückstand wird im Vakuum bei 40°C getrocknet.

Ausbeute: 17,609 g (86,3% der Theorie)

Analyse:

Ber.:	C 54,74	H 9,19	O 36,07
Gef.:	C 54,69	H 9,23	

5

b) Mangan(III)

{5- { 4-[5- < 43-methoxy-tritetracontakis-(ethylenoxy) > -4-oxo-3-azapentylcarbamoyl]-phenyl } -10,15,20-tris-(carboxylatophenyl)-porphyrin}-acetat, Trinatriumsalz

In 60 ml Trifluoressigsäure werden 2,041 g (1 mmol) des unter a) hergestellten Esters 15 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Dann zieht man das Lösungsmittel im Vakuum ab, suspendiert den Rückstand in 50 ml Toluol und engt erneut im Vakuum zur Trockne ein. Man nimmt den Rückstand in 150 ml Dimethylformamid auf, versetzt mit 111,3 mg (1,1 mmol) Triethylamin und kühlt unter Feuchtigkeitsausschluß auf -12°C. Unter Rühren tropft man nun 150,2 mg (1,1 mmol) Chlorameisensäureisobutylester so zu, daß die Temperatur -10°C nicht übersteigt. Nach 30 Minuten tropft man 2,041 g (1 mmol) der nach Beispiel 8a) hergestellten Aminoverbindung in 25 ml Dimethylformamid dazu, wobei die Temperatur -10°C nicht übersteigt. Man läßt 2 Stunden bei der tiefen Temperatur rühren und entfernt dann die Kühlung, so daß die Temperatur langsam Raumtemperatur erreicht. Man läßt über Nacht nachrühren, engt im Vakuum zur Trockne ein, verrührt den Rückstand mit Ether und saugt den Feststoff ab. Die Prozedur wird wiederholt und der Rückstand im Vakuum bei 50°C getrocknet. Die Titelverbindung wird als dunkles Pulver erhalten.

Ausbeute: 2,328 g (78,2% der Theorie)

Analyse:

Ber.:	C 56,89	H 7,11	Mn 1,85	N 2,82	Na 2,32	O 29,02
Gef.:	C 56,81	H 7,16	Mn 1,84	N 2,80	Na 2,35	

25

BEISPIEL 24

Herstellung eines Kontrastmittels für die nuclearmedizinische Anwendung mit ^{111}In .

2,948 mg (2 µmol) der in Beispiel 8b beschriebenen Verbindung werden in 3 ml sterilem, pyrogenfreiem 0,1 m Citratpuffer (pH 5,8) gelöst. Die Lösung wird über ein Millipore-Filter (0,2 µm) in ein Multivial filtriert und mit 0,1 ml einer physiologischen Kochsalzlösung, enthaltend 1,3 mCi $^{111}\text{In Cl}_3$ versetzt. Die Lösung ist gebrauchsfertig.

30

35

BEISPIEL 25

Herstellung eines Kontrastmittels für die nuclearmedizinische Anwendung mit $^{99\text{m}}\text{Tc}$

2,211 mg (1,5 µmol) der in Beispiel 8b beschriebenen Verbindung werden in 1,5 ml sterilem, destilliertem Wasser gelöst und mit 0,26 mg Natriumhydrogensulfid (1,5 µmol) versetzt. Nach Zugabe von 0,1 n Salzsäure bis pH 5,8 wird die Lösung über ein Millipore-Filter (0,2 µm) gegeben und in ein Multivial unter Stickstoffbegasung gefüllt. Nach Zugabe von 0,5 ml einer physiologischen Kochsalzlösung, die 5,0 mCi Technetium ($^{99\text{m}}\text{Tc}$) - Pertechnetat enthält, erhält man eine gebrauchsfertige Lösung.

40

45

BEISPIEL 26

Herstellung eines Kontrastmittels für die NMR-Diagnostik

45,5 g (35 mmol) der in Beispiel 1d beschriebenen Verbindung werden in 500 ml einer sterilen und pyrogenfreien Pufferlösung (0,1 m Natriumhydrogencarbonat) unter Zusatz von 500 mg des Calcium-Dinatrium-Salzes der Ethylendiamintetraessigsäure und unter Einleiten von Kohlendioxid neutral gelöst. Die Lösung wird steril filtriert und in 50 ml-Portionen in Flaschen abgefüllt.

50

BEISPIEL 27

Herstellung eines Kontrastmittels für die NMR-Diagnostik

50,75 g (35 mmol) der in Beispiel 7d beschriebenen Verbindung werden in 500 ml einer sterilen und pyrogenfreien Pufferlösung (0,1 m Natriumhydrogencarbonat) unter Zusatz von 500 mg des Calcium-Dinatrium-Salzes der Ethylendiamintetraessigsäure und durch Begasung mit Kohlendioxid neutral gelöst. Die steril filtrierte Lösung wird in 50 ml-Portionen in Multivials abgefüllt.

55

60

BEISPIEL 28

65

Herstellung eines Kontrastmittels für die NMR-Diagnostik

- 54,60 g (35 mmol) der in Beispiel 8c beschriebenen Verbindung werden in 500 ml einer sterilen und pyrogenfreien Pufferlösung (0,1 m Natriumhydrogencarbonat) unter Zusatz von 500 mg des Calcium-Dinatrium-Salzes der Ethylendiamintetraessigsäure unter Begasung mit Kohlendioxid neutral gelöst. Die steril
5 filtrierte Lösung wird in 50 ml-Portionen in Flaschen abgefüllt.

BEISPIEL 29

Herstellung eines Kontrastmittels für die Röntgen-Diagnostik

- 25,76 g (8,75 mmol) der in Beispiel 10 beschriebenen Verbindung werden in 500 ml einer sterilen und pyrogenfreien Pufferlösung (0,1 m Natriumhydrogencarbonat) unter Zusatz von 500 mg des Calcium-Dinatriumsalzes der Ethylendiamintetraessigsäure unter Begasung mit Kohlendioxid neutral gelöst. Die steril
10 filtrierte Lösung wird in 50 ml-Portionen in Flaschen abgefüllt.

15 BEISPIEL 30

Mangan(III)-[5,10,15,20-tetrakis-(4-isopropyl-3-sulfonatophenyl)-porphyrin]-acetat

a) 5,10,15,20-Tetrakis-(4-isopropylphenyl)-porphyrin

- 20 Unter den Bedingungen von Beispiel 4a werden in 300 ml Propionsäure 14,82 g (100 mmol) 4-Isopropylbenzaldehyd mit 6,92 ml (100 mmol) Pyrrol umgesetzt. Die Lösung wird im Vakuum zur Trockne eingeeengt. Der Rückstand wird mit 200 ml Ethanol kurz zum Sieden erhitzt. Man läßt langsam erkalten, saugt die Titelverbindung ab, wäscht sie mit wenig Ethanol und trocknet bei 50°C im Vakuum.
Ausbeute: 4,40 g (22,5% der Theorie)

25 Analyse:

Ber.:	C 85,89	H 6,95	N 7,15
Gef.:	C 85,77	H 7,01	N 7,06

30

b) 5,10,15,20-tetrakis-(4-isopropyl-3-sulfonatophenyl)-porphyrin, Tetranatriumsalz

- In Analogie zu Beispiel 18a werden 2,0 g (2,6 mmol) des unter 30a hergestellten Porphyrins in 140 ml konzentrierter Schwefelsäure gelöst und 2 Stunden bei 150°C gerührt. Man läßt auf Raumtemperatur
35 abkühlen, gießt auf 1 Liter Eiswasser und bringt mit 40%iger Natronlauge auf einen pH-Wert von 6,4. Die Lösung wird im Vakuum zur Trockne eingeeengt, mit heißem Methanol extrahiert und das Filtrat wird zur Trockne eingeeengt. Der Rückstand wird durch Chromatographie an Kieselgel mit Ethanol/Ammoniak als Elutionsmittel gereinigt. Die Titelverbindung wird als violetter Feststoff isoliert.
Ausbeute: 2,33 g (75,2% der Theorie)

40 Analyse:

Ber.:	C 56,46	H 4,23	N 4,70	Na 7,72	O 16,12	S 10,77
Gef.:	C 56,34	H 4,31	N 4,62	Na 7,79		S 10,82

45

c) Mangan(III)-[5,10,15,20-tetrakis-(4-isopropyl-3-sulfonatophenyl)-porphyrin]-acetat, Tetranatriumsalz.

- In 500 ml Dimethylformamid werden 3,34 g (2,8 mmol) des unter Beispiel 30b hergestellten Porphyrins gelöst und zum Sieden erhitzt. Dann gibt man 919 mg (11,2 mmol) Natriumacetat und 2,75 g (11,2 mmol)
50 Mangan(II)-acetat Tetrahydrat hinzu und erhitzt 4 Stunden am Rückfluß unter Rühren. Nach dem Abkühlen wird im Vakuum zur Trockne eingeeengt. Man löst in 1 molarer Salzsäure und tropft die Lösung dann in gekühlte Natronlauge. Die auf einen pH-Wert von 7 eingestellte Lösung wird im Vakuum konzentriert. Man gewinnt die Titelverbindung durch Chromatographie an Kieselgel RP 18 mit Methanol/Ammoniak als Elutionsmittel. Nach Gefriertrocknung der wäßrigen Lösung erhält man ein grünes Pulver.
55 Ausbeute: 2,67 g (73,2% der Theorie)

Analyse:

Ber.:	C 53,46	H 3,94	Mn 4,22	N 4,30	Na 7,06	O 17,19	S 9,84
60 Gef.:	C 53,35	H 4,01	Mn 4,19	N 4,24	Na 7,12		S 9,73

BEISPIEL 31

65

Mangan(III)-[5,10,15,20-tetrakis-(4-(2-hydroxyethylenoxy)-3-sulfonatophenyl)-porphyrin]-acetat, Tetranatriumsalz.

a) 5,10,15,20-Tetrakis-(4-hydroxy-3-sulfonatophenyl)-porphyrin, Tetranatriumsalz

In 120 ml konzentrierter Schwefelsäure werden 2,715 g (4 mmol) 5,10,15,20-Tetrakis-(4-hydroxyphenyl)-porphyrin, (hergestellt nach G. A. Ihamkochyan et al., Khim. Geterotrikl. Soedin, 1987(2) 221), gelöst und unter Rühren und Abdeckung mit Stickstoff 4 Stunden bei 80°C gerührt. Nach dem Abkühlen gießt man auf Eiswasser, stellt mit 40%iger Natronlauge einen pH-Wert von 6,0 ein und engt im Vakuum zur Trockne ein. Der Rückstand wird mit Methanol extrahiert. Aus der Methanollösung wird die Titelverbindung durch Einengen im Vakuum gewonnen. Sie wird ohne weitere Reinigung umgesetzt.

b) 5,10,15,20-Tetrakis-[4-(2-hydroxyethylenoxy)-3-sulfonatophenyl]-porphyrin, Tetranatriumsalz

Das unter Beispiel 31a gewonnene Porphyrin wird in einem Gemisch aus 40 ml Wasser und 20 ml Dioxan gelöst. Man versetzt mit 2,25 g (18 mmol) 2-Brom-ethanol sowie 4,5 ml 4 molarer Natronlauge (18 mmol) und läßt unter Abdeckung mit Stickstoff 2 Tage bei Raumtemperatur rühren. Dann stellt man den pH-Wert der Lösung auf 6 ein und engt im Vakuum zur Trockne ein. Der Rückstand wird durch Chromatographie an Kieselgel mit Methanol/Ammoniak als Elutionsmittel gereinigt. Die Titelverbindung wird als violetter Schaum erhalten.

Ausbeute: 3,22 g (63,7% der Theorie)

Analyse:

Ber.:	C 49,37	H 3,51	Na 7,27	N 4,43	O 25,29	S 10,14
Gef.:	C 49,24	H 3,60	Na 7,35	N 4,36		S 10,02

c) Mangan(III)-[5,10,15,20-tetrakis-[4-(2-hydroxyethylenoxy)-3-sulfonatophenyl] porphyrin]-acetat, Tetranatriumsalz

In 10 ml Dimethylformamid werden 1,898 g (1,5 mmol) der unter 31b hergestellten Sulfonsäure mit insgesamt 554 mg (6,75 mmol) wasserfreiem Natriumacetat und 2,48 g (10, 12 mmol) Mangan(II)-acetat Tetrahydrat in Analogie zu Beispiel 17b umgesetzt. Man arbeitet wie unter 17b beschrieben auf und reinigt durch Säulenchromatographie an Kieselgel RP 18. Die Titelverbindung wird als Schaum erhalten. Ausbeute: 1,196 g (57,8% der Titelverbindung)

Analyse:

Ber.:	C 47,03	H 3,44	Mn 3,98	N 4,06	Na 6,67	O 25,52	S 9,30
Gef.:	C 47,11	H 3,50	Mn 3,95	N 4,01	Na 6,71		S 9,25

Bestimmung der Zellaufnahme von Porphyrinen

Untersucht werden die in den Beispielen 4 und 17 beschriebenen Komplexverbindungen; als Vergleich wurde das als Standard (N.J. Patronas et al., Cancer Treatment Reports 70, 391, 1986) anzusehende Mangan(III)-[5,10,15,20-tetrakis(4-sulfonatophenyl)-porphyrin (Mn-TPPS) ausgewählt.

Versuchsdurchführung

1 x 10⁷ HT 29-Zellen (Coloncancer) in 8 ml Medium RPMI/164c werden mit 0,4 ml der jeweiligen Porphyrinlösung (25 mg/5 ml Wasser) versetzt. Es folgen 6 Stunden Inkubation bei 37°C und Kohlendioxid- und Sauerstoff-Begasung. Danach werden zu jeder Probe 3 ml 16%ige wäßrige Trypsin-Lösung gegeben, um die Zellen von der Wandung des Inkubationsgefäßes abzulösen. Die Zellen werden danach abzentrifugiert (1200 rpm/10 min); der Überstand wird verworfen. Das Pellet wird dann zweimal mit 10 ml 0,9%iger Kochsalzlösung gewaschen.

Anschließend wird das Pellet mit 0,5 ml konzentrierter Salpetersäure versetzt bis es sich aufgelöst hat (ca. 12 Stunden). Man füllt danach mit destilliertem Wasser bis auf 5 ml auf. Nach der Filtration durch 0,2 µm Einmalfilter wird der Mangan-Gehalt mittels ICP (Inductively Coupled Plasma) bestimmt.

Ergebnis:

Verbindung	µg Mangan/ml	Relative Aufnahme (%)
Mn-TPPS	8,4 ± 2,4	100
Beispiel 4	19,0 ± 1,0	226,2
Beispiel 17	15,3 ± 0,6	182,1

Die erfindungsgemäßen Komplexverbindungen zeigen eine deutliche Überlegenheit bei der Aufnahme in die Tumorzellen gegenüber dem Standard-Mn-TPPS. Sie liegt im Vergleich zu ihm um den Faktor 2,26 bzw. 1,82 höher.

5 Beispiel für die NMR-Diagnostik in vivo

Mangan(III)-[5,10,15,20-tetrakis-(4-methoxy-3-sulfonatophenyl)-porphyrin, Tetranatriumsalz (Beispiel 17) wurde in einer Dosierung von 0.1 mmol/kg einer Nacktmaus (Balb/c nu/nu, weiblich, = 20 g) mit einem subcutanen HT 29 Colontumor i.v. appliziert. Nach Lösen der Substanz in Aqua dest. wurde ein pH von 7,5 eingestellt. Die Untersuchung wurde in einem Kernspintomographen (Firma General Electric) mit einem 2

10 Tesla Magneten durchgeführt.
Es wurden Aufnahmen vor und nach der Applikation des Kontrastmittels in Spin-Echo-Sequenz ($T_R = 400$ msec, $T_E = 30$ msec) im Bereich der Leber und des Tumors gemacht.

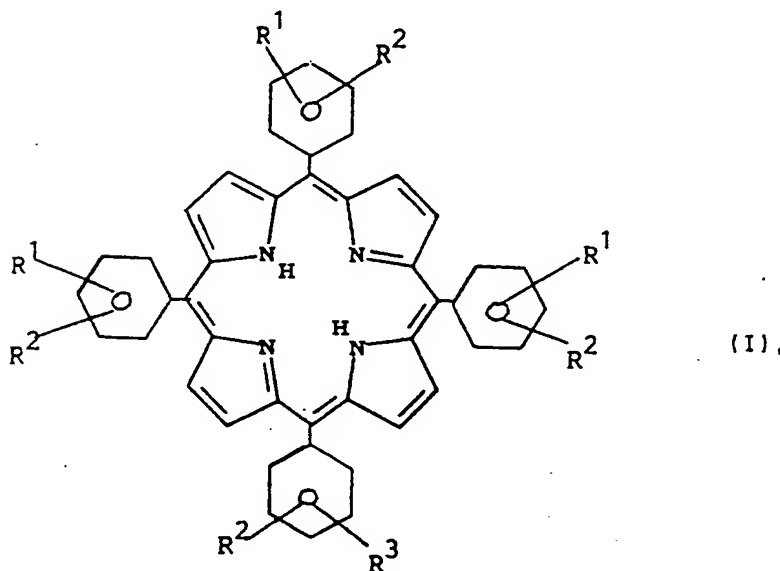
Abbildung 1 zeigt die Aufnahme (Transversalschnitt) im Tumorbereich.

Abbildung 2 zeigt einen Transversalschnitt durch die Leber.

Patentansprüche

1) Pharmazeutische Mittel enthaltend mindestens eine Porphyrin-Komplexverbindung, bestehend aus einem meso-Tetraphenylporphyrinliganden, gegebenenfalls mindestens einem Ion eines Elements der Ordnungszahlen 13,21-32, 37-39, 42-44, 49, 50 oder 57-83 sowie gegebenenfalls Kationen anorganischer und/oder organischer Basen, Aminosäuren oder Aminosäureamide, mit Ausnahme der Mangan(III)-Komplexe des Tetrakis(4-sulfonatophenyl)- und Tetrakis(4-carboxylatophenyl)-porphyrins, gegebenenfalls mit den in der Galenik üblichen Zusätzen.

2) Pharmazeutische Mittel gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß sie als meso-Tetraphenylporphyrinliganden Verbindungen der allgemeinen Formel I aufweisen



worin

R^1 für einen CO-A-, SO₂-A-, O-R⁵-, R⁵-, W- oder NH-W-Rest mit A in der Bedeutung einer OH-, OR⁴-, NR⁵R⁶- oder (NH)_x-[Q-(NH)_y]_w-W-Gruppe, worin R⁴ ein C₁-C₆-Alkyl- oder Benzylrest,

R⁵ und R⁶ unabhängig voneinander Wasserstoff, ein gerad- oder verzweigt-kettiger oder cyclischer, gesättigter oder ungesättigter, gegebenenfalls durch eine oder mehrere Hydroxy- oder niedrigere Alkoxygruppen substituierter aliphatischer Kohlenwasserstoffrest mit bis zu 16 C-Atomen, oder R⁵, wenn R⁶ ein Wasserstoffatom ist, eine gegebenenfalls durch eine oder mehrere Di-C₁-C₆-alkylamino- oder durch eine oder mehrere C₁-C₆-Alkoxygruppen substituierte Aryl- oder Aralkylgruppe,

oder
R⁵ und R⁶ gemeinsam mit dem Stickstoffatom einen gesättigten oder ungesättigten, gegebenenfalls ein weiteres Stickstoff-, Sauerstoff-, Schwefelatom oder eine Carbonylgruppe enthaltenden 5- oder 6-Ring, der gegebenenfalls substituiert ist durch einen oder mehrere C₁-C₆-Alkyl-, C₁-C₅-Hydroxyalkyl-, einen gegebenenfalls hydroxylierten oder C₁-C₆-alkoxylierten C₂-C₆-Acyl-, Hydroxy-, Carbamoyl-, Carbamoyl-substituierten C₁-C₆-Alkyl-, am Carbamoyl-Stickstoff durch einen oder zwei C₁-C₆-Alkylrest(e) - die auch einen gegebenenfalls ein Sauerstoffatom enthaltenden Ring bilden können - substituierten Carbamoyl-, oder einen C₁-C₆-Acylamino- oder C₁-C₆-Alkylaminorest(e),